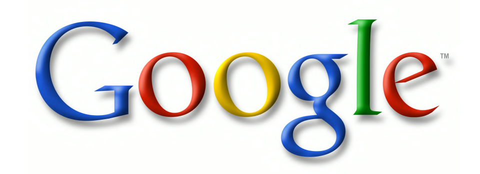


A Monsieur le Professeur …
Hommage respectueux
D R Blumenthal

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LA GENÈSE DES CELLULES SANGUINES

ET LES

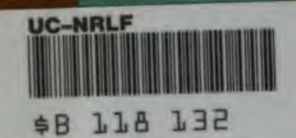
MODIFICATIONS FONCTIONNELLES

DES

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

PAR

Richard BLUMENTHAL

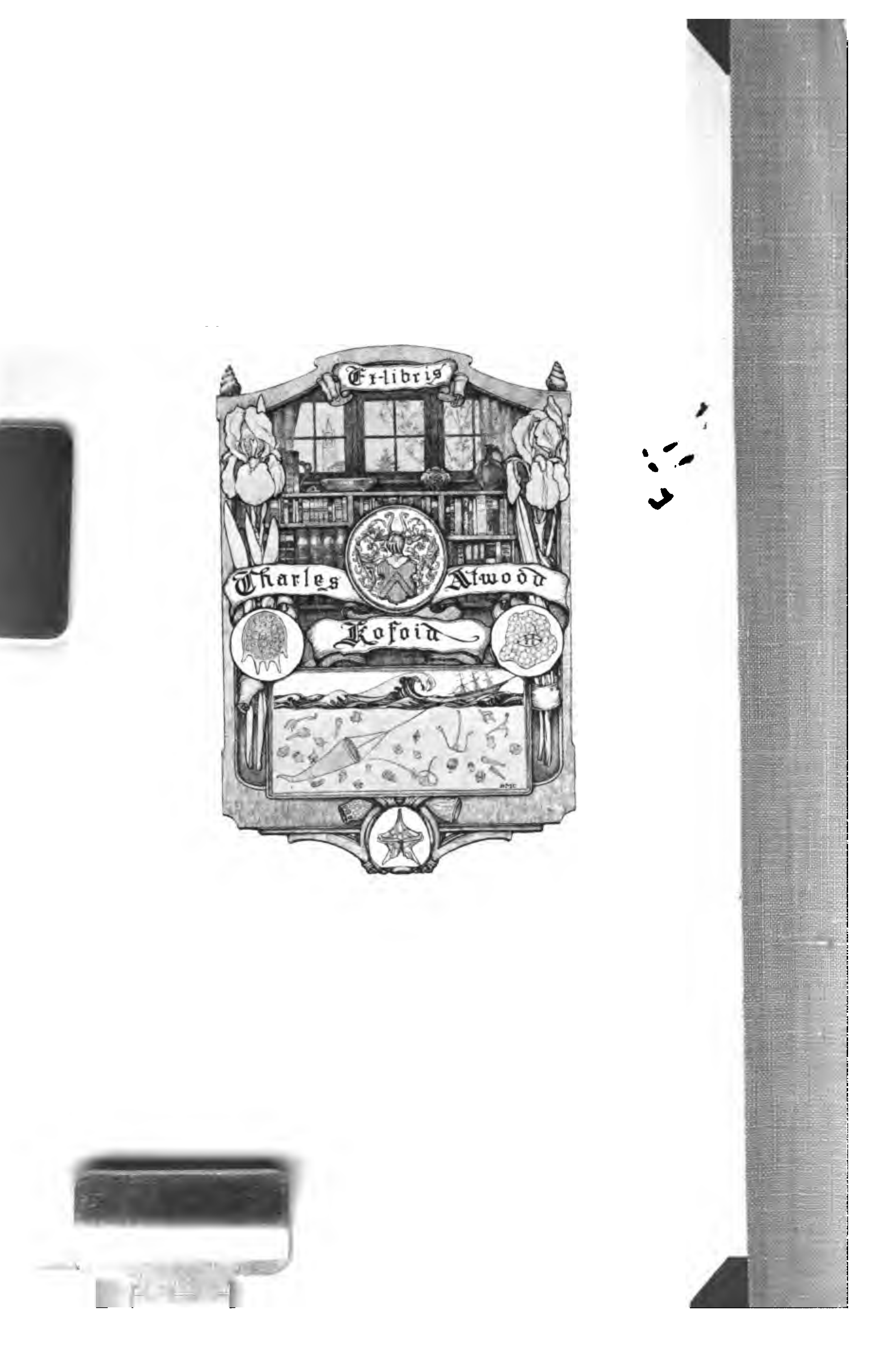


Travail fait au laboratoire de physiologie de l'Université de Bruxelles
(Institut Solvay).

Travail couronné par la Société royale des Sciences
médicales et naturelles de Bruxelles
(PRIX DIEUDONNÉ 1904)

BRUXELLES
HAYEZ, IMPRIMEUR DE L'ACADÉMIE ROYALE DES SCIENCES, DES LETTRES
ET DES BEAUX-ARTS DE BELGIQUE
Rue de Louvain, 112

1904


Ex-libris
Charles Atwood
Kofoid

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LA GENÈSE DES CELLULES SANGUINES

ET LES

MODIFICATIONS FONCTIONNELLES

DES

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

Extrait des *Annales* publiées par la Société royale des sciences médicales
et naturelles de Bruxelles, t. XIII, fasc. 2, 1904.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LA GENÈSE DES CELLULES SANGUINES

ET LES

MODIFICATIONS FONCTIONNELLES

DES

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

PAR

Richard BLUMENTHAL

Travail fait au laboratoire de physiologie de l'Université de Bruxelles (Institut Solvay).

BRUXELLES

HAYEZ, IMPRIMEUR DE L'ACADÉMIE ROYALE DES SCIENCES, DES LETTRES ET DES BEAUX-ARTS DE BELGIQUE

Rue de Louvain, 112

1904

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LA GENÈSE DES CELLULES SANGUINES

ET LES

MODIFICATIONS FONCTIONNELLES

DES

ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

PAR

Richard BLUMENTHAL

Travail fait au laboratoire de physiologie de l'Université de Bruxelles
(Institut Solvay)

CHAPITRE PREMIER

Considérations générales.

Deux faits dominent la conception actuelle de la physiologie des cellules sanguines : la découverte de la phagocytose (Metchnikoff, 1883) et celle de la chimiotaxie des globules blancs (Massart et Ch. Bordet, Pfeffer, 1893). Ce furent là les éléments de compréhension de la leucocytose, l'origine des notions précises sur l'infection et sur l'immunité.

Jusque-là, le sang n'avait été que le milieu interne, l'agent passif de l'oxygénation et de la nutrition des tissus; les idées nouvelles lui assignent un rôle actif par excellence, celui de la défense de l'organisme.

C'est une constatation habituelle dans le domaine de la

science, que de voir l'horizon s'élargir à mesure que les connaissances progressent : la conception de l'importance des fonctions leucocytaires mit à l'ordre du jour une foule de questions, auparavant accessoires, et fit surgir un grand nombre de problèmes insoupçonnés. Telle l'étude de la coagulation, dont le mécanisme n'est encore qu'imparfaitement connu, ou celle de l'origine des substances actives (Metchnikoff, Bordet, Gengou), origine que les uns rattachent au globule blanc, alors que d'autres les considèrent comme des produits élaborés par les cellules fixes parenchymateuses des divers organes.

A la suite de ses travaux sur la phagocytose, Metchnikoff subdivisa les leucocytes en deux catégories fondamentales : les *macrophages*, dont la fonction est de s'emparer d'éléments cellulaires, et les *microphages*, qui débarrassent l'économie des microbes. Bien qu'elle reconnaisse, entre ces deux catégories de cellules, une différence de structure nucléaire, cette classification est essentiellement physiologique : elle est basée bien plutôt sur l'extériorisation d'une propriété que sur l'essence même des cellules envisagées.

Quoi de plus naturel, dès lors, que d'essayer d'échapper à l'empirisme de cette distinction, en cherchant, comme nombre de savants l'on fait, à en préciser le sens par l'étude de la parenté, de la filiation et de l'origine des cellules hématiques?

Et tout d'abord, d'où proviennent le leucocyte et le globule rouge?

Chez l'embryon, dans le mésenchyme extraembryonnaire, se forment, suivant le travail marquant de O. Van der Stricht (1892), des traînées de cellules, où bientôt se creuse une lumière : ce sont les premiers vaisseaux. De leur paroi se

détachent des corpuscules arrondis, les globules rouges, qui tombent à l'intérieur du tube. Plus tard, provenant eux aussi du mésoderme, mais du mésoderme extravasculaire, les globules blancs pénètrent dans la circulation. Les cellules hématiques s'arrêtent et se multiplient partout où leur nutrition est assurée et où la pression est faible, c'est-à-dire dans le sang, mais surtout dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Celle-ci conserve pendant toute la vie de l'animal ses fonctions hématopoïétiques; il n'en est pas de même des deux autres organes. Le foie des mammifères, dont l'ébauche primitive était constituée de tubes cellulaires, hépatiques, se parsème de capillaires hématopoïétiques où se forment, jusqu'à la fin de la vie embryonnaire, des globules rouges et des leucocytes. La rate n'est au début qu'un feutrage conjonctif, emprisonnant dans ses mailles les cellules formatrices de globules rouges et de globules blancs. Plus tard, le tissu s'organise, la gaine lymphoïde des vaisseaux apparaît, le corpuscule de Malpighi se dessine et la pulpe splénique se différencie. C'est à cette pulpe que se confine l'érythropoïèse, Le stade définitif se caractérise par la perte de la fonction érythropoïétique, stade que représente la rate des mammifères.

Par opposition à la moelle osseuse qui a conservé toutes ses fonctions embryonnaires, c'est-à-dire la production de globules rouges et de globules blancs, la rate est purement leucopoïétique chez le mammifère adulte, tandis que le foie n'intervient plus dans l'hématopoïèse, au point de vue morphologique.

Rapprochons de ces données fournies par l'histogenèse des cellules sanguines celles qu'apporte l'hématologie, et reportons-nous à la conception d'Ehrlich, celui qui par la décou-

verte de la méthode analytique aussi bien que par ses vues originales (1879 et ss.) ouvrit la voie à toute recherche précise dans ce domaine.

Outre les globules rouges, normocytes, et parfois microcytes et gigantocytes de volume anormal, le sang d'un mammifère contient les variétés suivantes de globules blancs :

A. — *Au point de vue du protoplasme.*

1. Leucocytes non granulés.
2. Leucocytes à granulations neutrophiles (homme et singe), pseudoéosinophiles (cobaye, lapin).
3. Leucocytes à granulations éosinophiles.
4. Leucocytes à granulations basophiles, très rares.

B. — *Au point de vue du noyau.*

1. Leucocytes mononucléaires, grands et petits.
2. Leucocytes à noyau en forme de transition.
3. Leucocytes à noyau polynucléaire (1), multilobé.

Chez les mammifères, les leucocytes granulés seuls possèdent un noyau polynucléaire, à quelques exceptions peu significatives près (certains leucocytes du chien, Hirschfeld), tandis que les mononucléaires sont tous non granulés.

A ces formes leucocytaires hématiques viennent s'ajouter des cellules jeunes, qui n'apparaissent pas dans le sang, sauf en cas d'états morbides tels que la leucémie : ce sont les mononucléaires granulés, neutrophiles, éosinophiles et basophiles. Ils sont confinés à la moelle osseuse et par leur matu-

(1) Plurinucléaire serait évidemment plus classique. Avec Ehrlich, nous adopterons pourtant l'expression consacrée.

ration, par la transformation de leur noyau mononucléaire en polynucléaire, ils deviennent les leucocytes granulés du sang.

Si la moelle osseuse contient des cellules leucoblastiques qui ne se retrouvent pas dans les autres territoires d'hématopoïèse, rate et ganglions lymphatiques, il y a lieu d'opposer les tissus de ces deux espèces d'organes, suivant la conclusion d'Ehrlich. Le tissu myéloïde est caractérisé précisément par les mononucléaires granuleux, en même temps que par les globules rouges nucléés et les cellules géantes; le tissu de la rate et des ganglions lymphatiques, le tissu lymphoïde en un mot, se compose, au contraire, de cellules non granulées, petits et grands mononucléaires. Tandis que rate et ganglions lymphatiques interviennent seulement dans la formation de leucocytes non granulés, la moelle osseuse déverse dans le sang les cellules granulées et les globules rouges.

Mais quel est le mécanisme de la formation des cellules sanguines? C'est ici que les idées s'obscurcissent et que les opinions diffèrent. Suivant Ehrlich, les globules rouges normocytes proviennent d'érythroblastes nucléés, — les normoblastes, — par expulsion du noyau; les gigantocytes, des mégaloblastes par fonte nucléaire intracellulaire. Quant aux leucocytes adultes, ils n'ont entre eux aucun rapport de parenté; bien plus, d'après l'opinion qu'Ehrlich a émise en 1901, les mononucléaires granuleux de la moelle osseuse sont absolument indépendants les uns des autres (1).

(1) Voici le passage en question : « Für eine *originäre* Verschiedenheit der Neutrophilen, Eosinophilen und Mastzellen sprechen... Momente, die sich aus der vergleichenden Anatomie, Morphologie und der so differenten chemotaktischen Reizbakeit ergeben. » EHRLICH, *Die Leukämie*, 1901, S. 164.

La conception d'Ehrlich est avant tout pluraliste. Loin de reconnaître aux cellules hématiques des sources communes, elle enserre leucocytes et globules rouges dans des barrières étroites et leur assigne une évolution très limitée.

Un grand nombre d'auteurs se sont élevés contre ce que cette opinion leur semblait avoir de trop absolu. Il y a plus de dix ans déjà, Uskow essayait de démontrer la mutabilité des leucocytes les uns en les autres; Demoor, Éverard et Massart conclurent de leurs recherches cliniques aussi bien que de leurs expériences, à l'unité leucocytaire.

Certains, non contents de considérer les globules blancs comme les membres d'une même famille, ont essayé d'identifier le leucoblaste et l'érythroblaste. C'est du moins l'avis de Pappenheim, qui voit dans les cellules sanguines des rameaux divergents d'une souche commune, des spécialisations diverses d'une cellule fondamentale.

Dans ces derniers temps, une conception intermédiaire a surgi, la théorie de Dominici (1901). Tout en subdivisant davantage encore les leucocytes — notamment les cellules de la série lymphatique, — Dominici rejette la distinction rigoureuse établie par Ehrlich entre les tissus myéloïde et lymphoïde. Selon lui, le tissu myéloïde, qui à l'état embryonnaire est disposé dans tout l'organisme, comme l'a si bien démontré Van der Stricht, n'a pas disparu d'une façon complète et permanente des autres organes hématopoiétiques. Il existe dans la rate, à l'état latent pour ainsi dire, prêt à reprendre son activité quand les besoins l'exigent. La conclusion à laquelle Dominici se laisse amener, c'est que le mononucléaire non granulé est à la base de la série leucocytaire, susceptible de donner toutes les formes de myélocytes granulés.

Si les idées d'Ehrlich concernant l'indépendance originelle des leucocytes ont été combattues, son interprétation de la naissance des globules rouges est également loin d'être acceptée. Tandis que Van der Stricht considère d'une façon générale que le globule rouge naît par expulsion du noyau de l'érythroblaste, Massloff, Pappenheim rejettent cette théorie et concluent à la karyolyse, à l'atrophie nucléaire. Les uns, avec Heinz, considèrent l'érythroblaste comme étant toujours hémoglobinifère, d'autres lui dénient ce caractère. On croirait trouver des faits plus simples, plus faciles à interpréter, chez les vertébrés inférieurs, et, si l'on compare le sang des mammifères à celui de la grenouille, on est tout déçu de constater chez elle, au lieu d'une plus grande simplicité, une complication nouvelle : c'est l'existence de la cellule fusiforme, qui représente pour certains une cellule endothéliale mobilisée, alors que d'autres la considèrent comme un érythroblaste.

Peu de sujets d'étude ont exercé la sagacité des chercheurs autant que le problème de la signification des cellules sanguines; et pourtant, comme l'indique assez ce rapide aperçu des opinions dominantes, peu de questions en physiologie sont aussi loin de leur solution.

Pourquoi donc les recherches sont-elles hérissées de tant de difficultés? C'est d'abord l'ubiquité du système hématopoiétique — éparpillée dans l'organisme — qui nécessite, pour l'obtention de résultats certains, l'étude simultanée de la moelle osseuse, de la rate, des ganglions lymphatiques, en même temps que du sang. Mais il y a plus, car l'abondance des formes cellulaires qui constituent le sang et ses organes producteurs est telle, les caractères qui différencient ces nombreuses cellules entre elles sont d'une délicatesse si grande,

que suivre l'évolution des formes jeunes vers les formes adultes est une tâche fort ingrate. Et lors même qu'on s'est rendu maître de la technique hématologique, que l'on a acquis une notion nette des cellules sanguines, on se heurte à une difficulté bien plus essentielle encore : c'est la faiblesse normale de l'hématopoièse chez l'animal adulte. Les conceptions basées sur des recherches purement histologiques ne peuvent donc conduire à une certitude, ou tout au moins n'ont pas abouti jusqu'ici à pareil résultat.

Tout autres sont les conditions dans le cas d'expérimentation : brusquement, on trouble l'équilibre organique, on crée des besoins nouveaux, auxquels répondent des réactions insolites. C'est dans ce sens qu'un pas a été tenté dans les derniers temps. Roger et Josué (1899) ont ouvert la voie, en obtenant une réaction pseudo-éosinophile prononcée de la moelle osseuse à la suite d'injections au lapin de toxines microbiennes ou de sérum actif.

Dominici (1900-1901), par l'infection typhique prolongée et l'anémie expérimentale, est parvenu à bouleverser la structure normale de la rate : une réaction myéloïde s'y dessine, les hématies nucléées, les myélocytes neutrophiles y apparaissent.

Malheureusement, ces méthodes sont forcément unilatérales : elles exagèrent, il est vrai, l'hématopoièse, mais, par leur action pathologique, elles l'altèrent en même temps. De là des difficultés dans l'interprétation des résultats obtenus. Est-il légitime de conclure de l'observation d'une déformation à la nature du processus normal ?

C'est précisément pour éviter cet écueil que nous nous sommes adressé à une méthode un peu différente. Nous avons cherché un moyen d'activer l'hématopoièse chez l'animal

adulte, tout en lui conservant son allure normale. A cet effet, nous avons suralimenté artificiellement l'animal — grenouille, lapin et souris — par des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf. Mais notre recherche ne s'est pas bornée là : il était intéressant d'étudier les changements présentés inversement par la rénovation des cellules sanguines au cours de la soif et de l'inanition, notamment chez des grenouilles non alimentées pendant toute une année. Enfin, pour nous rendre compte de la puissance réactionnelle de la moelle osseuse, de sa vitalité, nous avons essayé de provoquer une hématopoièse chez les grenouilles inanitiées.

Ces recherches, poursuivies pendant une période de deux années, ont porté concurremment sur la grenouille d'une part, le chien, le lapin ou la souris d'autre part, de façon à permettre de saisir avec netteté les phénomènes propres aux batraciens et aux mammifères, et d'éclairer l'histogenèse et la physiologie des appareils hématopoiétiques.

CHAPITRE II.

Technique microscopique.

Par suite de sa situation à l'intérieur de l'os, la moelle osseuse présente, pour la fixation, des conditions particulièrement difficiles, que n'offre aucun autre organe. C'est peut-être à cette circonstance qu'il faut attribuer le petit nombre de travaux qui étudient l'hématopoièse de l'animal adulte, alors que chez l'embryon, dont le tissu osseux s'organise seulement, cette question a été l'objet d'investigations beaucoup plus fréquentes.

La méthode de préparation idéale de la moelle osseuse serait celle où à la fois apparaîtraient la répartition des cellules

par rapport à elles-mêmes et par rapport à l'os environnant, sans que la fine structure cellulaire fut altérée. Malheureusement, la chose n'est pas réalisable. On peut, il est vrai, scier un os long, par exemple, en petites rondelles qui comprennent le canal médullaire. Mais, pour l'obtention de coupes, la décalcification s'impose. Pour peu que l'os choisi ait une certaine épaisseur, la décalcification est lente; et, lorsqu'elle est accomplie, l'étude cytologique devient le plus souvent impossible dans la moelle altérée par la macération. C'est ce que nous avons pu constater à maintes reprises, malgré nos multiples essais : l'acide picrique aq. sat., l'acide nitrique à 1-2 °/₀ aqueux et alcoolique, l'acide sulfureux, enfin la méthode de décalcification de Rousseau, après inclusion dans la celloïdine, ont été employés.

Il nous a paru dès lors préférable, au risque de sacrifier certains détails topographiques, ou l'intégrité de la coupe, de fixer des parcelles de moelle osseuse débarrassée d'os. Difficilement réalisable chez le chien dont la moelle est sillonnée par une charpente de travées, cette méthode n'offre, au contraire, aucun inconvénient chez le lapin, dont la moelle forme un cylindre ininterrompu et de consistance suffisante pour ne pas s'émietter. On la retire aisément de la diaphyse et même de l'épiphyse osseuses.

Voici la façon de procéder pour la récolte des pièces. Nous avons choisi de préférence la moelle osseuse du fémur, comme étant l'os le plus volumineux du squelette et en même temps facilement accessible : car une qualité indispensable pour l'obtention de préparation présentant tous les phénomènes observables, — et en particulier les mitoses, — c'est d'opérer avec rapidité.

L'animal étant tué par un choc sur la nuque, la cuisse est

incisée sur sa face antérieure, parallèlement à l'os. Le tendon rotulien est sectionné, et l'extrémité inférieure du fémur désarticulée. On la débarrasse des différents muscles qui s'y insèrent, en ménageant l'artère fémorale que l'on ferme éventuellement en y appliquant une pince en cas d'hémorragie — celle-ci pouvant fausser les résultats. On atteint rapidement l'articulation coxo-fémorale, et l'on désarticule l'épiphyse supérieure. L'os est séparé en deux tronçons au moyen de la scie; on introduit un scalpel le long du cylindre osseux, puis, amenant le tranchant à l'horizontale, on sectionne un fragment de moelle osseuse que l'on attire en même temps au dehors.

Dans certains cas, notamment quand il s'agissait d'obtenir avant tout des préparations en lamelles — dont nous aurons à parler dans un instant, — il a paru préférable de désarticuler l'épiphyse inférieure du fémur, puis, après avoir sommairement dénudé l'os, de le broyer en son milieu au moyen d'un costotome, et de recueillir des préparations tout en maintenant l'articulation coxo-fémorale.

Pour la rate et le ganglion lymphatique, il n'y a pas d'indications spéciales à observer.

Genre de préparations. — Quelle que soit la perfection à laquelle ait atteint actuellement la technique microscopique, la méthode des coupes ne donne pas toujours tous les résultats qu'on serait en droit d'en attendre. Tout particulièrement dans le cas présent, elle est insuffisante. On ne prépare pas ici un organe ferme, massif, formé de cellules qui se maintiennent les unes les autres dans des rapports fixes et qui empêchent ainsi les altérations de se produire par suite de la violence de pénétration du fixateur. Le tissu fixé et, au contraire, mou, sans cohésion, d'où ratatinement

considérable, effacement des fins détails de structure. Si la méthode des coupes est donc précieuse pour l'obtention de vues d'ensemble, de préparations synoptiques indiquant la répartition des différentes espèces cellulaires, elle demande à être complétée par un autre mode de préparation, qui permette une étude cytologique approfondie : c'est la méthode par étalement sur lamelles, applicable à tous les tissus mous, qui se désagrègent facilement. Puisqu'elle écarte les cellules les unes des autres, elle permet leur examen individuel, et cela d'autant mieux qu'elle leur conserve leur volume sensiblement normal, — détail qui a son importance.

Par contre, l'inconvénient de cette méthode c'est de donner parfois lieu à des images artificielles, notamment par étirement, écrasement ou confluence cellulaires; bien que cela puisse paraître peu croyable, des erreurs grossières ont pu être commises, par le fait qu'on songeait trop peu à cette éventualité. Peut-être même est-ce de la sorte qu'on a pu affirmer dans certains cas l'expulsion nucléaire de l'érythroblaste, celle-ci pouvant parfaitement sembler réelle par suite d'un étirement de la cellule.

Il est donc indispensable, pour se mettre à l'abri des interprétations erronées, de comparer constamment les résultats fournis par les deux méthodes, coupes et lamelles. Nous nous en sommes tenu à cet axiome élémentaire de technique microscopique : multiplier les méthodes de fixation et de coloration d'un même tissu pour arriver à des résultats indiscutables.

1. *Préparations en lamelles.* — Voici quelques détails sur la façon de les obtenir :

Après avoir soigneusement dégraissé la lamelle (alcool-éther), y passer doucement le fragment de tissu, de façon à

éviter toute compression. Avoir soin de faire ces manipulations aussi rapidement que possible, car une légère dessiccation du tissu à l'air suffit à altérer les cellules et à rendre leur coloration ultérieure difficile et incertaine.

Fixation. — On opère, en général, la fixation comme suit : on laisse sécher la lamelle, puis on l'introduit dans le fixateur. Cette méthode, qui est excellente pour mettre en relief les granulations, la grosse structure de la cellule, devient trop grossière pour la fine histologie. Nous avons trouvé préférable de ne pas attendre la dessiccation de la lamelle ; on obtient des résultats infiniment supérieurs, les seuls utilisables notamment pour l'étude des mitoses, en plongeant dans le fixateur la lamelle encore toute humide, au moment même où les cellules viennent d'y être déposées. La délicatesse, la fidélité des préparations ainsi traitées ressortent avec netteté des planches annexées au travail. Le fait se comprend en somme aisément : si on laisse sécher la masse cellulaire, on fixe des cadavres, tandis que dans le cas de la préparation humide, on fige la cellule avec l'aspect qu'elle possède de son vivant.

La fixation de la préparation humide n'est pas réalisable avec l'alcool-éther ou l'alcool absolu : il se produit un ratatinement trop considérable. Cette fixation, indispensable pour l'étude des granulations protoplasmiques, s'est donc faite à sec.

Le sublimé et les autres fixateurs cytologiques donnent des préparations beaucoup plus nettes, quand ils agissent sur la lamelle humide. Il y a donc intérêt, même nécessité à employer concurremment les deux méthodes. Nous avons essayé un très grand nombre de fixateurs, parmi lesquels nous citerons : le sublimé saturé, le sublimé acide de von Lénhossek, le Gilson, le Bouin, le Kultschitzky, le liquide de

Zenker, le Flemming et le Herrmann. Les meilleurs résultats nous ont été fournis par le Flemming (solution forte) et surtout par le Herrmann (vingt-quatre heures), qui donne à la préparation la netteté d'une gravure sur cuivre.

COLORATION : a) *Préparations fixées à l'alcool-éther ou à l'alcool absolu.* — Pour retirer des préparations les renseignements désirables au sujet des granulations, il importe de choisir un colorant qui les mette toutes en relief et donne ainsi des images d'ensemble. Le Romanowsky-Ziemann est à ce point de vue le plus recommandable. Cette coloration, difficile à obtenir par la méthode progressive, nous a donné d'excellents résultats, grâce à la technique suivante :

Coloration de la lamelle dans le mélange de

Bleu méth. médicinal Höchst . . .	1 °/o aq. 1 c. c.
Éosine Höchst	0,1 °/o aq. 5 c. c.

pendant vingt à trente minutes.

Décoloration dans le mélange de glycérine-éther d'Unna, ou, mieux encore, dans un mélange de :

Alcool absolu	10
Xylol	15
Huile d'aniline	25

(indiqué par Von Kahlden pour la décoloration du bleu polychrome),

puis passage dans l'alcool absolu, xylol, baume.

Il est utile de recourir, en outre, à des coloration partielles ne donnant que certaines espèces de granulations, telles que hématoxyline-éosine qui ne met en relief que les éosinophiles; triacide, qui donne les neutrophiles ou pseudo-éosinophiles et les éosinophiles ; bleu polychrome d'Unna, que nous signalons spécialement à l'attention à cause de la netteté des

résultats, et qui ne colore que les granulations basophiles et métachromatiques. Ce dernier colorant indique les noyaux en bleu violacé de différentes nuances, suivant la cellule considérée, et donne au globule rouge une teinte bleu verdâtre.

b) *Préparations fixées au Flemming ou au Herrmann.* — Les colorations les plus avantageuses sont celles à l'hématoxyline au fer et à la safranine.

La coloration au Heidenhain — avec décoloration poussée plus ou moins à fond, de façon à mettre en relief tantôt la chromatine et tantôt la structure achromatique — fournit d'excellentes préparations; elles ont cependant le désavantage de fatiguer la vue à cause de leur uniformité de teinte et de ne permettre que difficilement l'étude de la dégénérescence graisseuse, à cause de la coloration presque identique du protoplasme par l'hématoxyline et de la graisse par l'acide osmique. La safranine, quand elle est bien maniée, fournit des figures d'une précision aussi grande, même en ce qui concerne les détails achromatiques de la mitose notamment. Elle donne de plus des préparations d'une grande beauté, qui se déchiffrent facilement.

J'ai utilisé la safranine de Pfitzner (1 : 100 alcool absolu : 200 eau), dans laquelle la lamelle séjourne vingt-quatre heures à froid; ou bien un temps beaucoup moins prolongé, si la coloration se fait à chaud. La décoloration se fait soit par l'acide picrique dissous à saturation dans l'alcool à 94°, soit, avec avantage, par la méthode Borel.

On se sert du mélange :

Indigo carmin aq. sat. deux parties.
Acide picrique aq. sat. une partie.

Il suffit de plonger la lamelle — au sortir de la safranine

et après lavage à l'eau — quelques courts instants dans ce mélange, puis de passer à l'alcool ordinaire, absolu, essence de girofle qui achève la différenciation.

Comme résultat, la chromatine est rouge carminée, plus ou moins violacée, suivant qu'elle est moins ou plus dense; le protoplasme, le fuseau achromatique dans la mitose se colorent en gris-vert bleuâtre ou bleu ciel, suivant le degré de décoloration. Cette méthode, qui donne des préparations d'une délicatesse surprenante, est surtout recommandable après le Flemming; le Herrmann fonçant déjà fortement la préparation, il vaut mieux s'abstenir d'un colorant protoplasmique et se borner à la décoloration par l'acide picrique.

2. *Préparations en coupes.* — Quel que soit le fixateur employé, avoir soin de fixer de tout petits fragments de tissus ($0^{cc}5$ au maximum), de façon à réduire les altérations inévitables au minimum.

Pour étudier la topographie des cellules granulées dans les organes hématopoiétiques, un fixateur excellent est l'alcool absolu, à condition d'être fréquemment renouvelé, de façon que son titre ne baisse pas par l'immersion de la pièce. Cette fixation permet sur coupes toutes les colorations hématologiques, presque avec la même précision que sur lamelles.

La structure des organes ressort mieux sur des coupes de pièces conservées dans les fixateurs cytologiques, tels que ceux indiqués pour les lamelles. Ceux qui m'ont fourni les meilleurs résultats sont le Flemming (solution forte), le Herrmann, et un sublimé-formol que je compose de la façon suivante :

Sublimé aq. saturé	80 grammes.
Formaline 40 %	20 grammes.

Ce mélange, tout en donnant très nettement les granula-

tions leucocytaires et la structure cellulaire, pénètre plus rapidement que le sublimé saturé isolé et donne une fixation moins grumeleuse. Une petite pièce y séjourne une heure, puis lavage à l'alcool à 70° sans passer par l'eau, passage dans l'alcool 70° iodé, etc., jusqu'à l'inclusion.

Enfin, nous signalerons que les organes inclus dans la paraffine ont été découpés en préparations de 3 à 6 μ d'épaisseur, en coupes sériées faites à différents niveaux, de façon a pouvoir se rendre compte de la structure envisagée dans l'ensemble.

Voici un aperçu de la façon dont a été traité un organe à examiner :

GENRE de préparation.	FIXATION.	COLORATION.
1. *Frottis en lamelles.*	A sec : alcool absolu ou alcool éther.	Éosine-bleu de méthylène. Hématoxyline-éosine. Triacide Ehrlich. Bleu polychrome Unna.
	Humide : Flemming ou Herrmann.	Heidenhain. Safranine-ac. picr. ou Borel.
2. *Pièces.* . . .	Alcool absolu.	Les quatre colorants hématologiques sus-indiqués.
	Sublimé-formol.	Hématoxyline-éosine. Triacide. Heidenhain.
	Flemming ou Herrmann.	Safranine Borel ou Safranine-acide picrique.

CHAPITRE III.

Quelques points d'histologie normale des organes hématopoïétiques pour servir de base aux résultats expérimentaux.

A. — *Grenouille.*

Avant d'aborder l'étude des organes hématopoïétiques de cet animal, il est utile d'examiner rapidement les formes de cellules rencontrées dans le sang.

Les globules rouges constituent des cellules elliptiques, discoïdes, logeant dans une dépression centrale un noyau très chromatique, dont le treillis se dessine à peine, c'est-à-dire presque pycnotique.

A côté de cette forme adulte, il existe parfois dans le sang des globules rouges à contours moins arrondis, plutôt polygonaux, et dont le noyau, plus grand, possède une structure plus nettement marquée. La coloration plus ou moins intense du protoplasme par le colorant acide témoigne des variations dans la teneur en hémoglobine. Entre ces formes et les globules normaux, il existe toutes les transitions.

Les leucocytes se subdivisent en petits mononucléaires, très chromatiques, ou lymphocytes à liséré protoplasmique basophile très réduit; grands mononucléaires, moins riches en chromatine, à noyau légèrement vésiculeux ou hémisphérique et excentrique, à protoplasme moins basophile et plus abondant; polynucléaires, plus petits, de taille intermédiaire entre les lymphocytes et les grands mononucléaires. Leur noyau, fortement découpé, souvent tout autant et même plus que celui des mammifères, est extrêmement chromatique.

Outre ces cellules non granulées, le sang contient des leucocytes éosinophiles divers, de toute grandeur, possédant des noyaux de forme différente, bien que cependant les polynucléaires soient les plus nombreux et les mononucléaires purs absents.

Malgré de multiples essais pour mettre en relief des granulations neutrophiles ou pseudo-éosinophiles dans les polynucléaires de la grenouille, nous avons toujours obtenu un résultat négatif. Nous ne pouvons donc adhérer à l'opinion de Gaupp, qui admet l'existence de telles granulations chez la grenouille.

Il nous reste à signaler une espèce cellulaire non trouvée chez les mammifères : c'est une cellule fusiforme, dont la longueur correspond à $^1/_2$-$^2/_3$ de celle du globule rouge; elle est très mince ($^1/_4$ de sa longueur environ), étirée en pointe à ses deux extrémités et possède un noyau allongé, occupant presque la totalité de la cellule. Ce noyau contient quelques granulations chromatiques et souvent un trait ou un double trait dans son axe. (Planche 1, fig. IV.)

Cette cellule présente donc une grande ressemblance avec un fibroblaste. Le nombre de ces cellules n'est pas considérable dans le sang : dans certains cas, il atteint le $^1/_{10}$-$^1/_{20}$ du nombre des leucocytes; dans d'autres, il en existe une moindre quantité. Il n'est pas possible pour le moment de préciser davantage, d'indiquer sous quelles influences ces fluctuations se produisent. Ce que nous pouvons constater dès maintenant, c'est la variabilité de composition du sang de grenouille : au point de vue numérique d'abord, — il existe des différences considérables d'individu à individu, et même chez le même individu suivant l'époque, différences qui portent sur le pourcentage des espèces de leucocytes les unes

par rapport aux autres, — au point de vue morphologique ensuite, comme l'atteste la multiplicité des formes cellulaires. Ce sont là des caractères qui distinguent le sang de grenouille de celui d'un mammifère : absence de leucocytes granulés, existence de globules rouges de différentes formes, de cellules fusiformes, de leucocytes éosinophiles de taille et de forme nucléaire variables.

Le système hématopoiëtique, plus rudimentaire que chez le mammifère, se compose essentiellement de la rate et de la moelle osseuse.

Rate. — Chez la grenouille cet organe est sphéroïdal, du diamètre de 3 millimètres environ, de coloration rouge foncé. Une coque fibreuse, peu épaisse, englobe un feutrage conjonctif emprisonnant leucocytes et globules rouges. L'organe est formé d'un tissu lâche non entrecoupé de travées, mais soutenu par un tissu adénoïde formant un treillis fin, peu apparent dans une rate normale. Sur une coupe pratiquée au milieu de l'organe, la rate présente trois zones, sans délimitation nette : une zone interne, centrée par une artère et ses branches, et formée de leucocytes et surtout de globules rouges, dont un grand nombre présentent un protoplasme dépourvu d'hémoglobine ; une zone moyenne, entourant la première d'un anneau plus dense, constituée par des globules rouges et des leucocytes enchevêtrés ; enfin, une zone externe où les globules rouges sont en quantité moindre et où les leucocytes prédominent. Ceux-ci sont groupés ici en petits amas.

Au point de vue de la morphologie des leucocytes, la rate présente à considérer presque exclusivement des mononucléaires. En général, ils sont de petite taille, lymphocytes : noyau central, sphérique, à treillis chromatique épais et

lâche, parsemé de nucléoles chromatiques, ou plutôt d'épaississements locaux. Le corps cellulaire, arrondi ou plus ou moins fusiforme, est formé d'un protoplasme légèrement basophile et peu abondant. Nous retrouvons également ici la cellule fusiforme hématique.

Les gros mononucléaires sont plus rares. Leur volume atteint jusqu'au double de celui des lymphocytes. Ils présentent un noyau chromatique, avec quelques ponctuations de chromatine plus nettes dans un treillis clairsemé, et un protoplasme parfois peu abondant et faiblement basophile. D'autres fois, ce protoplasme, plus considérable, est légèrement acidophile, ou chargé — comme c'est le cas dans la zone interne de la rate — de pigment ferrique, jaune. De telles cellules, qui ont apparemment englobé du pigment d'origine hématique, se trouvent réunies par petits groupes.

Les leucocytes éosinophiles, les polynucléaires sont très clairsemés ; ils n'en existe pas dans les amas leucocytaires de la zone externe.

Confirmant en cela des faits déjà connus, les préparations nous apprennent la fonction destructive d'hématies de la rate, en même temps que le déblaiement, l'utilisation du pigment résiduel par les leucocytes mononucléaires.

Mais si la rate est hématolytique, est-elle également hématopoiétique? Pour s'assurer du fait, il suffit d'examiner des rates de grenouille à différentes époques de l'année, et, par conséquent, dans différents états de nutrition, et l'on constate alors les faits suivants :

Rate de grenouille verte fraîche, autopsiée en janvier (1). —

(1) Dans les numérations qui vont suivre, nous avons insisté surtout sur les faits de nature à éclairer les résultats expérimentaux. Tous les

Voici le pourcentage des différentes cellules, établi d'après des frottis sur lamelles :

Globules rouges, 55 °/₀ ; globules blancs, 45 °/₀. Parmi eux, 35 °/₀ de cellules fusiformes, 15 °/₀ de petits mononucléaires ; 1/2 °/₀ de polynucléaires éosinophiles, et le reste formé de gros mononucléaires.

Il y a donc ici abondance de cellules fusiformes. Elles sont toujours groupées en tas; entre elles et les mononucléaires, on constate tous les stades de transition. De rares mononucléaires sont chargés de fragments de globules rouges. Mitoses leucocytaires extrêmement peu nombreuses.

Rate de grenouille verte, autopsiée en septembre, et qui a séjourné deux mois dans un aquarium à eau courante sans autre alimentation. — Rate très sanguinolente : il y a profusion de globules rouges. Les cellules fusiformes sont moins nombreuses que chez l'animal précédent. Il y a surtout des leucocytes mononucléaires de taille variable. Pas de mitoses.

Rate de grenouille rousse fraîche, autopsiée en avril. — Globules rouges, 50 °/₀. La plupart des leucocytes ont une forme polygonale. Les polynucléaires sont rares; les mononucléaires existent en abondance. Il y a des cellules fusiformes peu nombreuses, et ici encore il est facile de constater toute la série des formes intermédiaires aux mononucléaires. Cette rate contient un petit nombre de mitoses, de taille un peu inférieure à celle des gros mononucléaires.

Rate de grenouille rousse fraîche, autopsiée en août. —

---

pourcentages indiqués ne correspondent pas uniquement à des examens isolés, mais constituent des types d'une série d'observations.

Globules rouges en quantité prépondérante; le reste, des lymphocytes. Quelques éosinophiles; très rares mitoses.

Ces quelques exemples des examens de rate que nous avons faits démontrent que la composition cellulaire, bien qu'elle subisse des fluctuations numériques, varie assez peu au total. L'organe contient beaucoup de globules rouges et beaucoup de leucocytes mononucléaires, peu d'éosinophiles et de polynucléaires. L'hématopoïèse, minime, quelle que soit l'époque à laquelle l'organe est examiné, se borne à la production de leucocytes mononucléaires.

Moelle osseuse. — Nous n'avons pas à notre disposition de coupes de cet organe; il n'a pas été possible de le fixer en pièce et de le conserver sans qu'il s'émiette, tant à cause de sa petitesse que de sa fragilité. Nous n'aurons donc pas à parler de sa topographie. Ce sont les préparations en lamelles qui ont fourni toutes les indications.

L'objet d'étude a été la moelle osseuse diaphysaire et épiphysaire du fémur. Chez une grenouille bien nourrie la moelle épiphysaire est rosée, celle de la diaphyse, jaunâtre. Ces différences de coloration correspondent à des différences de structure : la moelle épiphysaire contient plus de globules rouges et plus de leucocytes, tandis que la diaphyse est plus riche en cellules graisseuses. Si l'animal est dans un état de nutrition inférieur, en hiver par exemple, la moelle est gris jaunâtre dans toute son étendue et contient un nombre de cellules beaucoup moindre.

La composition cellulaire de la moelle osseuse est très inconstante; elle varie selon les saisons, comme pourront l'indiquer les descriptions détaillées qui suivent, empruntées en partie aux grenouilles dont la rate vient d'être décrite.

Moelle osseuse de grenouille verte fraîche, autopsiée en janvier. — Globules rouges, 70 °/₀.

Globules blancs, 30 °/₀. Parmi ceux-ci, 5 °/₀ de cellules fusiformes, 41 °/₀ de petits mononucluaires, 15 °/₀ de grands mononucléaires, 37 °/₀ de polynucléaires, 1 °/₀ de polynucléaires éosinophiles, ½ °/₀ de mitoses dè grand volume.

Les transitions entre les cellules fusiformes et les lymphocytes existent. La forme des mononucléaires est fréquemment polygonale. La moitié de ceux-ci affectent un type cellulaire spécial, non rencontré dans la rate. C'est un *gros mononucléaire à nucléole plasmatique.* Son noyau, à fort peu près sphérique, est parcouru par un lacis compliqué de filaments chromatiques épaissis par places. Au centre du noyau se voit un nucléole arrondi, réfringent, non teinté par le colorant nucléaire. Le protoplasme est plus abondant que chez le mononucléaire ordinaire; il est légèrement basophile.

Nous aurons à étudier ultérieurement la valeur de cette cellule.

Moelle osseuse de grenouille verte, autopsiée en septembre. — (Grenouille ayant séjourné deux mois dans l'aquarium) (1).

Globules rouges, 40 °/₀.

Globules blancs, 60 °/₀. Ils comprennent 10 °/₀ de cellules fusiformes, 34 °/₀ de petits mononucléaires, 5 °/₀ de gros mononucléaires, 50 °/₀ de polynucléaires, ½ °/₀ de polynucléaires éosinophiles; pas de mitoses.

Cette moelle contient avant tout des polynucléaires plus

(1) La moelle osseuse et la rate de cette grenouille servent de préparation-témoin pour les expériences faites au moyen d'injections de vitellus.

ou moins découpés. Les grands mononucléaires sont rares; encore moins de formes nucléolées.

Moelle osseuse de grenouille rousse fraîche, autopsiée en mars — Globules rouges, 50 °/₀.

Globules blancs, 50 °/₀, comprenant 40 °/₀ de lymphocytes, 12 °/₀ de grands mononucléaires nucléolés, 25 °/₀ de polynucléaires éosinophiles, 23 °/₀ de polynucléaires. Pas de mitoses.

Moelle osseuse de grenouille rousse fraîche, autopsiée en mars. — Le nombre des globules rouges est très réduit; la plupart des leucocytes sont de petits mononucléaires : lymphocytose très nette. (Planche 1, fig. I.)

Moelle osseuse de grenouille rousse fraîche, autopsiée en avril. — Globules rouges, 25 °/₀.

Globules blancs, 75 °/₀. Mononucléaires en quantité prépondérante. Rares polynucléaires éosinophiles. Quelques formes nucléolées. Très rares mitoses.

Moelle osseuse de grenouille rousse fraîche, autopsiée en août. — Grande abondance des cellules.

Globules rouges, 20 °/₀.

Globules blancs, 80 °/₀. Se subdivisent en 50 °/₀ d'éosinophiles, polynucléaires pour la plupart, 15 °/₀ de polynucléaires, 25 °/₀ de lymphocytes, 7 °/₀ de grands mononucléaires, 3 °/₀ de cellules fusiformes. (Planche 1, fig. II.)

A remarquer l'abondance des éosinophiles. Peu de cellules nettement fusiformes. Un très petit nombre de gros mononucléaires à nucléole plasmatique. Il existe quelques mononucléaires à noyau complètement normal, présentant dans leur protoplasme des granulations graisseuses. Il y a de nombreuses formes de phagocytose de globules rouges : les cellules mononucléaires qui ont phagocyté atteignent

trois à quatre fois le volume des plus grands mononucléaires.

Si nous mettons de côté pour le moment les numérations faites chez des grenouilles vertes qui avaient séjourné à l'aquarium, l'étude du système hématopoiëtique normal nous montre la diversité de composition de la rate et de la moelle osseuse : richesse en mononucléaires, d'une part, abondance des polynucléaires et, suivant l'époque, des éosinophiles, d'autre part. Cependant, dans certains cas, nous avons pu constater dans des moelles osseuses une réaction lymphocytaire très marquée : n'étaient les polynucléaires, on aurait pu confondre ces moelles avec du tissu splénique.

B. — *Souris.*

La *moelle osseuse* que nous avons examinée est celle du fémur. Les globules rouges y sont très clairsemés; le tissu est presque entièrement leucocytaire; les érythrocytes sont peu nombreux. Il existe des érythroblastes en petit nombre.

Les cellules leucocytaires y sont de trois ordres :

1° Mononucléaires, de taille différente, dont les plus petits sont les plus chromatiques. Ils ont l'aspect de lymphocytes;

2° Polynucléaires, de taille considérable relativement à ceux du lapin ou de l'homme. Ils sont de la grandeur des gros lymphocytes. Une particularité qui leur est propre consiste dans de petits appendices chromatiques, renflés en massue, appendus au noyau.

Il existe également un grand nombre de leucocytes à noyau annulaire; entre ces derniers et les polynucléaires on voit tous les stades de transition. Ils sont trois fois moins nombreux que les polynucléaires.

Les leucocytes des classes 1° et 2° sont en nombre sensiblement égal.

3° Cellules géantes, identiques à celles des autres mammifères, ne nécessitant donc aucune mention spéciale. Certaines ont englobé de petits mononucléaires. Ces cellules géantes sont moins abondantes que chez le lapin.

Les mitoses sont peu fréquentes.

Par les méthodes hématologiques ordinaires il nous a été impossible, comme à tous ceux qui s'y sont essayés avant nous, de mettre en relief des granulations neutrophiles : apparemment faut-il une méthode spéciale pour y réussir, si nous devons en croire Ehrlich et Müller.

Les éosinophiles sont très rares; les basophiles absents.

Rate. — La capsule fibreuse, composée de longues cellules conjonctives en forme de fibroblastes, envoie à l'intérieur du tissu des travées clairsemées, plus minces et moins nombreuses que chez le lapin. En continuité avec ce système trabéculaire, s'étend le treillis conjonctif de tout l'organe constitué par de fines fibrilles, où l'on découvre çà et là des noyaux. Le réseau est formé par de fines cellules conjonctives et enserre les cellules du parenchyme par groupes; il subdivise la rate en un réseau délicat, identique à lui-même dans tout l'organe.

Le tissu propre de la rate se scinde, comme chez tous les mammifères, en deux parties : corpuscules de Malpighi et pulpe. Il présente plusieurs particularités. Il n'y a pas à vrai dire de corpuscules arrondis, se détachant nettement du reste de la gaine lymphoïde, plus étroite. Le tissu lymphoïde forme ici aux artères une gaine continue, dont l'épaisseur varie très peu ; le système artériel est comme enfoui dans une enveloppe, un manchon qui suit toutes ses flexuosités. Dans

son voisinage immédiat, la pulpe est constituée en majeure partie par du sang qui encercle la gaine lymphoïde d'un lacis à larges mailles. Enfin, les espaces restants sont comblés par la pulpe splénique, où se disséminent sans ordonnance globules rouges et leucocytes. Entre ces zones, il n'y a aucune délimitation nette ; la différence ne ressort à vrai dire que par l'ensemble, la répartition des cellules. L'organe a conservé chez la souris un aspect moins évolué et plus embryonnaire. (Planche 2, fig. XIII.)

Les cellules qui composent la rate sont : 1° les globules rouges, nombreux autour de la gaine lymphoïde, entremêlés de quelques leucocytes polynucléaires et d'érythroblastes peu nombreux, et 2° des leucocytes de divers ordres. (Planche 2, fig. XV.)

Ceux qui font partie intégrante de la rate, c'est-à-dire qui constituent les corpuscules de Malpighi, sont tous mononucléaires. Une préparation en frottis démontre qu'ils peuvent être rangés en deux catégories : petits mononucléaires ou lymphocytes dont la structure est identique à ceux du lapin ; grands mononucléaires, du type macrophage, relativement en petit nombre (5 °/₀ du nombre total des leucocytes), à protoplasme faiblement basophile, et dont le noyau présente un à deux nucléoles chromatiques et le reste de la chromatine disséminée en fines granulations (préparations au Flemming).

Il existe en outre dans la rate des cellules géantes, identiques à celles de la moelle osseuse. Elles sont peu nombreuses et situées dans la pulpe splénique, au milieu des mononucléaires dont celle-ci est composée.

Des leucocytes à granulations graisseuses se trouvent disséminés dans la pulpe splénique ; nous n'avons pas vu de phagocytose de globules rouges ou de pigment hématique.

Le système vasculaire, analogue à celui du lapin ne nécessite aucune description spéciale.

C. — *Lapin.*

Ici, comme dans les paragraphes précédents, nous nous bornerons aux indications indispensables pour la compréhension des résultats expérimentaux. Nous ne nous proposons pas, en effet, de fournir une description complète ; ce n'est pas là notre rôle, et nous signalerons à ce sujet l'excellent exposé fait par Dominici dans ses divers travaux.

Ganglion lymphatique. — Nous nous sommes borné à l'étude des ganglions situés dans les replis du péritoine. Normalement, ils sont fort peu nombreux chez le lapin. Le mésentère n'en contient pas dans son développement : tout au plus peut-on trouver dans son épaisseur de petites masses blanchâtres, situées sur le trajet des lymphatiques. Encore ces amas sont-ils fort peu nombreux (1-2), et de minime importance, car ils dépassent à peine le niveau des feuillets mésentériques. A la racine du mésentère, un peu au-dessus des capsules surrénales, se trouve un petit massif ganglionnaire, formé de ganglions plus ou moins fusionnés. Ce sont ceux-là qui nous ont servi de point de comparaison.

A la coupe, un tel ganglion est d'un blanc homogène. L'examen microscopique le démontre entouré d'une capsule fibreuse, peu épaisse, engainant un parachyme faiblement consistant, composé de cellules leucocytaires et de quelques globules rouges. La charpente de l'organe est constituée par un fin réticulum conjonctif formé de fibrilles enchevêtrées, au point de réunion desquelles existent fréquemment des

noyaux allongés : des cellules conjonctives participent apparemment à l'édification du réseau.

Les cellules leucocytaires sont disposées de façon différente, suivant la partie de l'organe considéré : serrées les unes contre les autres en masse compacte dans les amas sphéroïdaux — qui constituent les follicules du ganglion et s'échelonnent le long de la capsule en formant une écorce au tissu central, — elles sont, au contraire, clairsemées dans la pulpe ganglionnaire qui entoure de toutes parts les follicules, les délimite vers la capsule et constitue le centre de l'organe. On distingue à la pulpe deux formations distinctes : cordons folliculaires, continuation des follicules et sinus lymphatiques. Follicules et cordons folliculaires sont constitués par des leucocytes mononucléaires presque exclusivement de petite dimension et du type lymphocyte. Les sinus contiennent 25-31 °/o de mononucléaires plus grands, à noyau sphéroïdal et à protoplasme faiblement basophile (type macrophage de Metchnikoff). Les polynucléaires granulés y sont très rares.

La distinction entre cordons folliculaires et sinus n'est pas absolue; spécialement dans les ganglions examinés, elle est plutôt théorique : en effet, il n'y a ni modification dans le tissu conjonctif réticulé, ni délimitation précise qui permette d'affirmer que telle région examinée est plutôt cordon folliculaire que sinus lymphatique.

Rate. — Bien que la souris et le lapin soient très rapprochés dans l'échelle animale, leurs rates présentent des caractères différentiels si nets qu'elles se distinguent au premier coup d'œil l'une de l'autre. Le système capsulaire est ici beaucoup plus développé ; la capsule, plus épaisse, envoie à l'intérieur de l'organe des travées nombreuses le disséquant en lobules. Le tissu conjonctivo-élastique de soutènement est également

plus marqué, atteint une allure de tissu fibreux plus accusée que chez la souris

Le tissu propre est moins développé et se limite davantage autour des artères. Il se subdivise nettement en corpuscules arrondis et en cordons folliculaires d'une épaisseur beaucoup moindre. Ces cordons relient les corpuscules entre eux en se ramifiant à travers la pulpe et y constituent un vaste réseau. Ce sont les mêmes éléments que ceux du ganglion, c'est-à-dire des mononucléaires de petite taille généralement, qui composent le système folliculaire. La pulpe, c'est une voie de passage des artérioles aux veinules faisant office de capillaires : elle contient tout naturellement les composantes du sang, globules rouges, leucocytes mononucléaires et polynucléaires. Ces derniers sont pourtant en petit nombre : sur une préparation en frottis, il n'en existe que 4.5 °/o par rapport au nombre de leucocytes total.

Moelle osseuse. — Celle du fémur de lapin ne présente pas à un degré aussi élevé que chez l'homme la différence de structure correspondant à la portion diaphysaire et épiphysaire. Ici, au niveau de la diaphyse, il y a seulement une légère raréfaction cellulaire et une plus grande abondance en cellules graisseuses.

Comme le ganglion et la rate, cet organe possède une capsule, l'endoste, intimement appliquée au cylindre osseux et formée d'une mince couche de tissu fibreux. Il soutient un réseau conjonctif à larges mailles, moins serré que dans les autres organes hématopoiétiques.

Les cellules de la moelle sont de divers ordres : elles comprennent à la fois toutes les cellules rencontrées dans les organes lymphoïdes et le sang, et des formes nouvelles, non circulantes.

Voyons quels sont les types cellulaires. Nous ne décrirons pas les lymphocytes, gros mononucléaires, polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles. Passons aux formes caractéristiques, qui sont :

Le *myélocyte pseudo-éosinophile*, grande cellule de volume 1 $^{1}/_{2}$-3 fois supérieur au polynucléaire correspondant. Son noyau est sphérique, faiblement chromatique et légèrement excentrique, son protoplasme aussi abondant que celui du gros mononucléaire, faiblement basophile et chargé de granulations pseudo-éosinophiles.

Le *myélocyte éosinophile*, à structure analogue, mais pourvu de granulations éosinophiles.

Les *cellules géantes*, pouvant affecter deux formes différentes : multinucléée ou ostéoclaste, uninucléée ou mégacaryocyte. Dans le premier cas, elle est constellée d'un grand nombre de noyaux faiblement chromatiques; dans le second, elle possède un noyau annulaire ou mûriforme, composé de plusieurs segments sphéroïdaux qui se continuent circulairement les uns avec les autres ou se superposent plus ou moins. Les ostéoclastes abondent surtout chez l'embryon ou l'animal jeune; chez le lapin adulte, nous avons trouvé que cette cellule est très peu représentée.

Les *érythroblastes*, cellules arrondies, de dimension variable, toujours inférieure aux myélocytes ; à protoplasme homogène, faiblement basophile chez les plus grands, légèrement acidophile, puis très acidophile chez les formes de petite dimension. Les gros érythroblastes possèdent un noyau dont la structure chromatique, plus ou moins rotacée, est nettement visible; à mesure que l'érythroblaste diminue de grandeur et qu'il se charge d'hémoglobine, son noyau, de plus en plus minuscule, perd sa structure, devient

pycnotique et se résout finalement en une ou plusieurs ponctuations centrales.

Enfin, des *myélocytes basophiles*, non décrits par Ehrlich. L'étude, tant par les méthodes hématologiques comparées que par les frottis fixés au Flemming, nous a permis de préciser leur structure.

Examinée dans une préparation fixée au Flemming et colorée par l'hématoxyline au fer ou la safranine, cette cellule présente, comme les deux autres formes de myélocytes, un noyau sphérique, peu chromatique, nettement délimité par une membrane. La chromatine y est disposée en minces filaments, formant des traits fermes en lignes brisées, et entourant un ou plusieurs nucléoles, de forme variable, plus ou moins chromatiques. Le protoplasme, granuleux sur les préparations au Flemming, est étudié avec avantage par la fixation à l'alcool absolu et la coloration au bleu polychrome. On y constate alors, au milieu d'une substance fortement granuleuse, dont la basophilie est plus ou moins accusée, l'existence en nombre variable de fines granulations basophiles teintes en pourpre et que nous appellerons fines granulations métachromatiques, par opposition à celles, plus volumineuses, des *Mastzellen*. A mesure que le protoplasme se colore moins intensément, ces fines granulations apparaissent de plus en plus nombreuses, pour diminuer ensuite en nombre chez les formes plus adultes. Dans les polynucléaires ces granulations existent encore, mais en petit nombre. Enfin, les polynucléaires, dont la profonde lobulation nucléaire démontre la maturité, sont dépourvus des granulations pourprées. (Planche 3, fig. XVII.)

Ces granulations ne sont nullement des pseudo-éosinophiles colorées par le bleu polychrome : car, dans une pré-

paration de contrôle au triacide, 10 °/₀ des mononucléaires seulement possèdent des granulations pseudo-éosinophiles, alors que la même préparation, teintée au bleu polychrome, fourmille de mononucléaires pourvus de granulations pourprées (voir fig. XXVII), qui se colorent d'ailleurs par le bleu de méthylène ordinaire.

D'autre part, dans un frottis coloré à l'éosine bleue, un grand nombre de mononucléaires possèdent à la fois des granulations colorées en rose (pseudo-éosinophiles) et des granulations colorées en violet, qui sont précisément celles que le bleu polychrome met en relief.

Les myélocytes éosinophiles ne sont pas exempts des granulations basophiles. On les constate dans les interstices, entre les granulations éosinophiles, et, chez les polynucléaires qui dérivent de ces myélocytes, elles deviennent moins nombreuses pour ne laisser finalement, comme reliquat de leur existence, qu'un fin liséré violet séparant entre elles les granulations éosinophiles. Chez certains polynucléaires même, cette dernière trace a aussi disparu. (Planche 3, fig. XXVI.)

Les granulations pourprées sont absentes dans les gros mononucléaires de la rate. Ce n'est pas d'ailleurs l'unique caractère qui les distingue des myélocytes : le noyau du gros mononucléaire splénique possède un filament chromatique plus lâchement contourné, présentant des épaississements par places et aboutissant à la périphérie cellulaire par une extrémité renflée. De là, un aspect tout particulier, qui distingue le gros mononucléaire, le macrophage splénique, du myélocyte basophile. Mais il faut ajouter que la structure du noyau n'est nullement toujours aussi typique, et que des stades de transition existent entre les deux formes caractéristiques, telles que nous venons de les décrire.

Voici le pourcentage des différentes cellules, établi d'après des frottis de moelle épiphysaire du fémur :

Globules rouges 63 °/o, dont 20 °/o d'érythroblastes.

Leucocytes 27 °/o, dont 2 °/o de mononucléaires, 11 °/o de myélocytes basophiles, 10.5 °/o de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles, 3 °/o de myélocytes pseudo-éosinophiles et $^{1}/_{2}$ °/o de myélocytes éosinophiles.

En résumé, si l'étude des organes hématopoiétiques normaux chez le lapin a pu fournir des indications plus précises que chez la grenouille, à cause de la spécialisation plus grande des différentes cellules et de la plus grande constance de composition, il n'est pas possible cependant d'en tirer des conclusions certaines au sujet de la parenté des cellules hématiques.

CHAPITRE IV.

EXPÉRIENCES ET RÉSULTATS PERSONNELS.

Influence des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf.

A. — *Grenouille.*

Les expériences ont été faites sur des grenouilles vertes qui avaient séjourné deux mois dans l'aquarium sans être nourries.

Comme l'indique l'étude des organes hématopoiétiques et du sang d'animaux témoins, ces grenouilles constituent d'excellents sujets d'expérience : leurs globules rouges hématiques sont tous adultes ; les leucocytes, dans la moelle

osseuse, ont atteint, en majeure partie, le type polynucléaire, c'est-à-dire qu'ils sont arrivés à leur maturité; le nombre d'éosinophiles est très limité; l'hématopoièse est à peu près nulle. Qu'une réaction hématopoiétique vienne à se produire, et elle apparaîtra avec netteté.

Les expériences ont consisté à injecter aux grenouilles une émulsion de jaune d'œuf, préparée en délayant celui-ci dans moitié en volume d'une solution aqueuse de NaCl à 0.6 °/₀, avec toutes les précautions aseptiques. Après incision très limitée de la peau du flanc, une injection est faite dans le péritoine au moyen d'une pipette de verre stérilisée; puis la plaie est refermée à l'aide de collodion, pour éviter que le liquide introduit ne s'en échappe immédiatement. Jamais il ne s'est produit de suppuration, et, de ce fait, aucune expérience n'a dû être rejetée.

La première injection est de 2 c. c.; les suivantes, de 1 c. c. seulement. Elles sont répétées tous les jours ou tous les deux jours pendant un temps variable; l'animal est sacrifié un ou deux jours après la dernière injection.

Voici un tableau (p. 37) rendant compte des expériences faites, et indiquant l'allure du poids chez les grenouilles en expérience.

Ce tableau montre qu'à part une seule grenouille, toutes ont augmenté de poids, jusqu'à même 10 grammes en l'espace de cinq jours, c'est-à-dire de plus du tiers. L'accroissement moyen a été d'un cinquième à un septième du poids.

Voici les résultats des expériences : Pour leur compréhension, disons dès maintenant que des préparations témoins d'émulsion de jaune d'œuf ont été faites, fixées et colorées exactement comme les préparations cellulaires. Après fixation à la liqueur de Herrmann et coloration à la safranine-

picro-indigo-carmin, les grumeaux de vitellus se colorent en rouge rubis légèrement plus pâle que la chromatine. Par

Numéro.	Nombre d'injections.	1er jour. Poids.	2e jour. Poids.	3e jour. Poids.	4e jour. Poids.	5e jour. Poids.	Sacrifiée le
10	1	20.7*	24	»	»	»	Deuxième jour, un jour après la dernière injection.
17	1	53.5*	56.7	»	»	»	Id.
5	1	28.7*	»	30.1	»	»	Troisième jour, deux jours après la dernière injection.
13	1	25.6*	29	29.7	»	»	Id.
11	2	25.2*	27.5*	29.7	»	»	Troisième jour, un jour après la dernière injection.
15	2	32*	36	32*	35.4	»	Quatrième jour, un jour après la dernière injection.
4	2	41.5*	»	43*	44.5	»	Id.
14	3	26*	29.7*	28.2*	32	»	Id.
3	3	48*	48.1*	47.3*	47.5	»	Id.
16	4	42*	43.5*	44.4*	46.5*	50.5	Cinquième jour, un jour après la dernière injection.
12	5	25.4*	28*	28.5*	31.8*	35*	Morte quelques instants après l'injection, et autopsiée au moment même.

N. B. — Les astérisques indiquent les injections faites.

l'hématoxyline-éosine, le triacide, l'éosine bleue, après fixation par l'alcool absolu, les grumeaux se teintent, surtout par le colorant acide, très légèrement par la couleur basique, de façon à prendre une nuance rose violacé.

1. *Grenouille n° 17.* — Une injection; autopsiée un jour après l'injection.

Le ventre ne contient pas d'exsudat.

La moelle osseuse est de coloration jaune, légèrement rouge à l'extrémité inférieure.

La rate est agrandie, légèrement jaunâtre.

Sang d'aspect normal.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Moelle osseuse* (1) *du fémur.* — Fond légèrement maculé de fins grumeaux de vitellus qui se colorent en rouge-rubis par la safranine ou en rouge violacé, par l'hématoxyline-éosine.

Globules rouges : 30 °/₀.

Leucocytes : 70 °/₀, comprenant : petits mononucléaires : 59 °/₀, et 5 °/₀ de gros mononucléaires ayant phagocyté du jaune d'œuf. Polynucléaires : 6 °/₀. Éosinophiles : rares.

Très rares mitoses.

Cette moelle osseuse est en somme peu différente de celle des grenouilles témoins. Le sang y est devenu moins abondant par rapport aux leucocytes, parmi lesquels les gros mononucléaires sont plus nombreux. Le volume des cellules n'a pas varié.

Rate. — Le fond de la préparation y est fortement maculé de jaune d'œuf. Le sang y est toujours abondant.

Globules rouges : 60 °/₀.

Lymphocytes : 40 °/₀. Polynucléaires et éosinophiles : rares.

Parmi les lymphocytes, il y a de grandes cellules mono-

(1) Les numérations représentent des moyennes faites d'après des préparations de moelle osseuse épiphysaire et diaphysaire, qui ne diffèrent d'ailleurs que par l'abondance des cellules.

nucléaires chargées de jaune d'œuf plus abondantes que dans la moelle osseuse.

Sang. — Il est identique à celui de la préparation témoin. Ne contient pas de jaune d'œuf.

Sur une coupe de la rate, les modifications subies par l'organe s'accusent déjà; le centre, normalement occupé surtout par des globules rouges, contient un nombre de cellules beaucoup moindre; les érythrocytes y sont rares; les leucocytes, ou des lymphocytes, ou des mononucléaires qui ont phagocyté. Comme le nombre de cellules y est beaucoup diminué, on aperçoit nettement la trame, le treillis conjonctif formé d'un tissu adénoïde clairsemé. La périphérie de l'organe est moins modifiée; elle ne présente, comme éléments nouveaux, que des mononucléaires chargés de jaune d'œuf et éparpillés.

2. *Grenouille n° 5.* — Une injection. Sacrifiée deux jours après l'injection.

Pas d'exsudat dans le ventre.

Moelle osseuse jaune.

Rate volumineuse, de couleur jaune orangé.

Sang d'aspect et de coloration normaux.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Moelle osseuse.* — Fond chargé de granulations de jaune d'œuf clairsemées, colorées en rouge foncé. (Planche 1, fig. V.)

Globules rouges : 10 %.

Leucocytes : 90 %, comprenant sur cent cellules : 1 % cellules fusiformes; 50 % grands mononucléaires; 25 % de lymphocytes; 20 % de formes de transition, dont 2 % ont phagocyté; 4 % d'éosinophiles. Éosinophilie marquée.

Parmi les gros mononucléaires, 2 % de mitoses.

Les lymphocytes ont gardé leur grandeur normale, ainsi

que les globules rouges. Les autres leucocytes ont augmenté leurs protoplasmes.

La répartition des cellules est modifiée par rapport à une moelle témoin : il y a beaucoup plus de leucocytes, tandis que le nombre des globules rouges a considérablement diminué. L'augmentation a porté surtout sur les gros mononucléaires à nucléole plasmatique (50 °/₀), ainsi que sur les éosinophiles. Ceux-ci sont de deux ordres : les uns, petits polynucléaires ordinaires; les autres, grands mononucléaires à fines granulations éosinophiles remplissant plus ou moins complètement le protoplasma cellulaire, et répartis surtout à la périphérie de la cellule. Il y a, en outre, des leucocytes mononucléaires chargés de jaune d'œuf.

Des polynucléaires typiques manquent presque totalement.

Rate. — Fond chargé de jaune d'œuf; les grumeaux ne prennent plus en grande partie la safranine, mais se colorent par l'acide picrique en brun.

Globules rouges : 45 °/₀.

Lymphocytes : 50 °/₀. 1 °/₀ de mononucléaires volumineux, mais non nucléolés. Éosinophiles rares. Quelques cellules fusiformes.

La phagocytose est faible; la forme lymphocyte prédomine.

Sang. — Pas de modifications spéciales.

3. *Grenouille n° 4.* — Deux injections. Autopsiée un jour après la dernière injection.

Pas d'exsudat dans le ventre.

Moelle osseuse : épiphyse supérieure rosée; épiphyse inférieure gris jaunâtre.

Rate volumineuse, de couleur rose orangé.

Examen microscopique. — *Moelle osseuse.* — Le fond est totalement nettoyé. (Planche 1, fig. VI.)

Globules rouges : 25 %; de plus 10 % de formes érythrocytaires jeunes.

Leucocytes : 65 %. Parmi eux, sur 100 leucocytes, 15 % de grands mononucléaires, 4 % d'éosinophiles, 15 % de lymphocytes, dont environ 1 % de cellules fusiformes ; 65 % de formes de transition et de polynucléaires. Ceux-ci ont tous phagocyté, et sont au stade de digestion : confluence des grumeaux phagocytés.

Les 10 % d'érythrocytes de forme non adulte sont des cellules rondes, fusiformes ou polygonales à protoplasma homogène présentant toutes les transitions vers le globule rouge du sang. Avec le grand nombre de leucocytes qui ont phagocyté, elles forment la caractéristique de cette moelle osseuse.

Le nombre de mitoses de leucocytes est inférieur à celui atteint chez la grenouille précédente; au contraire, les mitoses de cellules à protoplasme homogène sont fréquentes : 1 % environ.

Rate. — Le milieu est entièrement balayé de jaune d'œuf. (Planche 1, fig. VII.)

Globules rouges : 30 %, dont 15 % non adultes.

Leucocytes : 70 %, dont 45 % de mononucléaires chargés de jaune d'œuf, 17 % de lymphocytes, 7 % de cellules fusiformes. Il y a 1/2 % de mitoses ; 1/2 % de cellules polynucléaires. Éosinophiles très rares.

Cette rate est bourrée de leucocytes qui ont phagocyté ; elle présente de plus un grand nombre de globules rouges n'ayant pas l'aspect normal.

La coupe indique un envahissement de la zone centrale par les cellules qui ont phagocyté.

Sang. — Rien de spécial, sinon hypémie : peu de globules rouges ; très peu de leucocytes. Granulations de jaune d'œuf.

4. *Grenouille n° 3.* — Trois injections. Autopsiée un jour après la dernière injection.

Pas d'exsudat.

Moelle osseuse très abondante, contenant beaucoup de sang.

Rate très volumineuse.

Examen microscopique. — *Moelle osseuse.* — Le fond est parsemé de granulations de jaune d'œuf qui ne se teintent que faiblement par le colorant nucléaire.

Globules rouges : 60 %.

Globules blancs : 40 %, parmi lesquels 27 % de lymphocytes, 5 % de gros mononucléaires à nucléole, 7 % de lymphocytes de grande taille. Polynucléaires éosinophiles peu nombreux. Pas de mitoses.

Rate. — Le fond est très chargé de jaune d'œuf, se teintant par le colorant protoplasmique.

Globules rouges : 20 %.

Lymphocytes : 60 %. Le reste est constitué par des mononucléaires qui ont phagocyté, réduits à l'état de cadavres. L'organe a un aspect délabré manifeste.

Sang. — Chargé lui aussi de granulations de jaune d'œuf. Il présente 15 % de leucocytes, dont très peu sont polynucléaires. Pas d'éosinophiles.

5. *Grenouille n° 14.* — Trois injections. Autopsiée un jour après la dernière injection.

Le ventre contient un exsudat rougeâtre.

Le mésentère est sillonné par des lymphatiques qui se dessinent nettement en traînées jaune pâle.

La moelle osseuse, abondante, est jaune, rougeâtre aux épiphyses.

La rate, de volume moyen, complètement jaune.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Moelle osseuse.* — Le fond présente des granulations de jaune d'œuf.

Globules rouges : 35 °/₀.

Leucocytes : 65 °/₀, comprenant : 63 °/₀ petits mononucléaires, 9 °/₀ gros mononucléaires dont très peu à nucléole, 24 °/₀ polynucléaires et 4 °/₀ éosinophiles. Éosinophilie marquée.

Ces éosinophiles sont tous de grande taille; des polynucléaires manquent presque totalement; la forme mononucléaire éosinophile prédomine au contraire; dans certains cas les granulations éosinophiles sont de taille anormalement petite.

Rate. — Milieu très chargé de jaune d'œuf.

Globules rouges : 30 °/₀.

Leucocytes : 70 °/₀. Ce sont surtout des lymphocytes; les polynucléaires, très rares. Les gros mononucléaires sont réduits à l'état de cadavres, après phagocytose. Pas d'éosinophiles.

Sang. — Il charrie une très grande quantité de jaune d'œuf. Les globules rouges, par contre, et les globules blancs y sont peu nombreux. Très rares éosinophiles. Les leucocytes sont mononucléaires.

Exsudat. — Au milieu d'un liquide chargé de jaune d'œuf, globules rouges assez abondants. Leur présence est sans doute due aux blessures provoquées par les injections répétées. Il y a très peu de leucocytes, qui sont mononucléaires.

Mésentère. — Il a été étalé sur lamelles, et fixé à l'alcool absolu. Fortement infiltré de grumeaux, de jaune d'œuf. Ceux-ci ont pénétré dans les lymphatiques, bourrés de gros lymphocytes exclusivement.

6. *Grenouille n° 16.* — Quatre injections. Autopsiée un jour après la dernière injection.

Moelle osseuse jaune, moyennement abondante.

Rate énorme, de couleur jaune. Elle mesure 6 millimètres de diamètre.

Le sang est orangé.

Exsudat sanguinolent, jaunâtre dans le ventre.

Examen microscopique. — *Moelle osseuse.* — Fond très chargé de jaune d'œuf. Les grumeaux se sont même pris en masse par endroits, tellement ils sont nombreux.

Globules rouges : rares, 6 %.

Globules blancs : 94 %, dont moitié de lymphocytes et moitié de gros mononucléaires. Les éosinophiles sont peu nombreux. Quelques cellules mononucléaires nucléolées. Beaucoup de phagocytose des gros mononucléaires. Cette moelle est très riche en cellules.

Rate. — Fond très maculé ; les granulations de jaune d'œuf y ont conservé leur colorabilité normale.

Prédominance des lymphocytes ; il reste peu de gros mononucléaires qui ont phagocyté, la plupart étant détruits. La rate est désorganisée.

Sang. — Leucocytose considérable. Beaucoup de jaune d'œuf.

Globules rouges : 68 %.

Leucocytes mononucléaires : 18 %.

Leucocytes polynucléaires : 13 %. Éosinophiles très rares.

7. *Grenouille n° 12.* — Cinq injections. — Autopsiée le jour de la dernière injection :

Le ventre est rempli du jaune d'œuf qui vient d'être injecté.

Moelle osseuse jaune gris, peu sanguinolente.

Rate jaune, de grandeur moyenne.

Mésentère injecté de jaune d'œuf.

Examen microscopique. — *Moelle osseuse.* — Le fond est un peu chargé de jaune d'œuf, en partie normal.

Globules rouges : 25 %.

Leucocytes : 75 %, dont 20 % de lymphocytes, 45 % de gros mononucléaires et cellules de transition, 5 % de cellules mononucléaires surtout, qui ont phagocyté, 1 % de polynucléaires purs, et 4 % d'éosinophiles, avant tout polynucléaires.

Il y a donc peu de sang ; pas de cellules nucléolées; pas de mitoses.

Rate. — Fond surchargé de jaune d'œuf, en très grande partie de colorabilité normale.

Les globules rouges font presque totalement défaut ; il n'y a que des lymphocytes et des cadavres de cellules qui ont phagocyté. Délabrement considérable.

Sang. — Il y a 20 % de leucocytes, lymphocytes et polynucléaires en quantité égale.

De la comparaison des différentes réactions obtenues résulte le tableau d'ensemble qui est le suivant :

Le jaune d'œuf en émulsion injecté dans le péritoine passe dans le mésentère et de là dans les lymphatiques généraux. Il s'éparpille aussi bien dans la nappe mésentérique même que dans les vaisseaux lymphatiques, où il attire les gros mononucléaires. Il atteint ainsi les voies lymphatiques collectrices et se déverse dans le sang, où il ne persiste pas, il va s'accumuler dans la rate. Ce fait se produit avec une très grande rapidité, car des grenouilles sacrifiées une demi-heure après avoir été injectées présentaient une rate déjà infiltrée.

Le jaune d'œuf n'est pas ou est peu solubilisé dans le sang ; les cellules péritonéales n'ont pas non plus exercé sur lui une

action digestive suffisante pour empêcher sa pénétration, et lui ont permis de passer à travers leurs interstices. C'est dans la rate seulement que le vitellus sera absorbé efficacement, attaqué par les leucocytes mononucléaires, en même temps qu'il y subira une altération chimique, extracellulaire, plus tardive, et reconnaissable à son changement d'affinité tinctoriale.

Les injections se répétant, la rate ne suffit plus à maintenir le jaune d'œuf : il diffuse dans le sang, où il est décelé aisément, et dans la moelle osseuse, où il est suivi par les cellules phagocytaires, provoquant ainsi une inflammation aseptique.

L'appel exercé sur les leucocytes tant du côté de la rate que de la moelle osseuse, aboutit à une dysémie, une hypoleucocytose hématique temporaire, d'une durée de deux jours environ dans les conditions où nous nous sommes placé.

Si l'introduction du jaune d'œuf a provoqué du côté de la rate une grande activité phagocytaire, afin d'éliminer le corps étranger, l'effet est sensiblement différent sur la moelle osseuse : le milieu anormalement nutritif provoque l'épanouissement cellulaire, en même temps que l'apparition en masse de grandes cellules mononucléaires d'un type spécial, sur lesquelles nous aurons à revenir dans peu d'instants. Celles-ci se multiplient abondamment, et, vu la faible quantité de polynucléaires typiques, permettent seules, à un moment donné, de distinguer sûrement la moelle osseuse de la rate. En outre, il y a production d'une forme cellulaire non constatée à l'état normal : c'est un gros mononucléaire à fines granulations ayant toutes les affinités colorantes de l'éosinophile, qui existe précisément dans les moelles osseuses où s'est produit une éosinophilie manifeste. Chez les grenouilles où la phagocytose a dépassé son maximum, où l'animal s'est

rendu maître de cette invasion de matériaux nutritifs, de nouvelles formes cellulaires se multiplient dans la moelle osseuse, cellules entièrement distinctes des leucocytes et qui montrent des liens de parenté évidents avec les globules rouges.

Quand l'hyperplasie des organes hématopoiétiques s'est faite, que le nombre des leucocytes aussi bien que des hématies s'est notablement accru, le sang redevient abondant, il y a une hyperleucocytose très nette (environ trois à quatre fois plus de leucocytes que chez les animaux témoins). Les phénomènes produits par l'injection du jaune d'œuf ont donc une certaine ressemblance avec une infection.

Un fait intéressant se dégage de l'étude comparative de la courbe des poids des grenouilles en expérience et de l'état de leur système hémo-lymphatique : il y a un parallélisme frappant entre l'hématopoièse, l'éosinophilie, l'efficacité de la phagocytose et les variations de poids de l'animal considéré. C'est ainsi que la grenouille, chez laquelle la série d'injections n'a abouti qu'à une perte de poids, possède des organes hématopoiétiques où la régénération cellulaire est nulle, où la phagocytose est peu accusée.

Quelques-uns des points signalés appellent plus spécialement l'attention.

Faits relatifs à la phagocytose.

Examinée au microscope, l'émulsion de jaune d'œuf injectée aux grenouilles est très fine : les grumeaux y affectent la forme de petites granulations sphériques de volume inégal, mais n'excédant pas 1 μ.

A l'intérieur des leucocytes, qui les ont phagocytées, elles

subissent des transformations : rarement on les y voit de la même grandeur qu'extracellulairement. Par confluence, elles donnent des boules sphériques beaucoup plus grandes, parfois telles qu'une seule suffit à occuper le protoplasme presque tout entier. Autour de ces boules se dessine une vacuole nette, se différenciant par son aspect incolore du corps cellulaire. Peu à peu, la boule vitelline change de coloration. Au lieu de la teinte rouge-rubis présentée dans les préparations à la safranine Hermann, elle pâlit progressivement, devient grise, puis gris foncé, se distinguant à peine du protoplasme environnant. En même temps la vacuole digestive s'est peu à peu effacée, et, finalement le protoplasme présente, au milieu d'un fond uniformément teinté, sans solution de continuité, des taches foncées plus ou moins confluentes, sans limites précises. La digestion du jaune d'œuf s'est opérée. Ou bien, dans d'autres cas, les vacuoles disparaissent en laissant subsister les boules vitellines qu'elles contenaient. On peut suivre alors la transformation progressive du jaune d'œuf en graisse : à l'intérieur de l'enclave de vitellus apparaissent de fines granulations qui se colorent en noir sous l'influence de l'acide osmique, et finissent par envahir la boule vitelline tout entière. Le leucocyte se constelle de granulations graisseuses. (Planche 1, fig. IX.)

Ce sont des mononucléaires qui phagocytent avant tout; eux seuls s'emparent du jaune d'œuf au début. Plus tard, quand leur nombre devient insuffisant, des leucocytes polynucléaires phagocytent également, mais en petit nombre. Nous avons même pu constater de la phagocytose par les cellules fixes, notamment dans la rate de la grenouille 4. Parmi les mononucléaires, ceux qui phagocytent sont les cellules qu'il faut rapprocher des macrophages des mammi-

fères : cellules dont le noyau est formé d'un réseau chromatique lâche, présentant des épaississements par places, et dont le protoplasme est abondant.

La forme sphéroïdale du noyau ne persiste pas au cours de la phagocytose : à mesure que la digestion est plus intense, que la tension protoplasmique devient sans doute plus forte, le noyau s'aplatit, est repoussé à la périphérie de la cellule et y prend une forme vésiculeuse ou même légèrement polymorphe. Dans les cellules bourrées de boules vitellines, il est facile de constater que le noyau s'adapte par sa forme à la place qui lui est laissée : il présente des encoches qui correspondent à des enclaves cellulaires proéminentes. (Fig. IX, n°s 4 et 5.)

Faits relatifs à l'hématopoièse.

La leucopoièse dans la moelle osseuse est liée à l'existence des cellules à nucléole plasmatique, dont nous avons signalé déjà la présence chez les grenouilles normales, où elles existent en petit nombre.

Dans les moelles où l'hématopoièse est maxima, telle que celle de la grenouille n° 5, ces cellules sont très abondantes (50 °/₀ de tous les leucocytes). Le nucléole plasmatique y présente des changements de forme : tantôt il est petit, central, de coloration uniforme ; tantôt il se boursoufle, prend l'aspect d'une vésicule réfringente, à la périphérie de laquelle s'insèrent des filaments chromatiques. Un certain nombre de ces cellules possèdent un noyau complètement sphérique, entouré d'un liséré protoplasmique de faible épaisseur, légèrement grumeleux et non granulé ; chez d'autres, au contraire, le noyau a atteint la forme vésiculeuse, et se

localise à un pôle de la cellule. L'architecture nucléaire se distingue complètement de celle des leucocytes spléniques : la chromatine est disposée en un filament continu, d'une extrême finesse, ondulant et s'enchevêtrant à travers tout le noyau, et présentant par places de petits épaississements, des nucléoles chromatiques. C'est dans ce fouillis qu'est situé le nucléole plasmatique. La délicatesse de cette structure s'altère à mesure que le noyau perd sa forme sphérique, et se rapproche ainsi du treillis — grossier en comparaison — des cellules spléniques. Un caractère commun à tous ces leucocytes à nucléole, c'est la turgescence nucléaire, qui se remarque jusque dans les formes nettement vésiculeuses : les contours y sont en traits nets, beaucoup plus fermes que chez les vésiculeux d'une moelle normale. Aussi bien par la finesse de la structure nucléaire que par sa forme, cette cellule se caractérise comme un leucocyte jeune. (Planche 1, fig. V et X.)

C'est dans les préparations de la moelle des grenouilles en expérience, où ces cellules existent dans leur forme la plus pure, qu'on peut se rendre compte de l'existence du microcentre tel que Heidenhain l'a décrit chez la Salamandre. Dans les cellules à noyau complètement sphérique, nous ne l'avons pas retrouvé. Mais il apparaît dès que le noyau devient légèrement vésiculeux; il est net surtout chez le polynucléaire. Nous n'avons pu le mettre en évidence dans les leucocytes de la rate. Constitué par le point de réunion de quelques filaments achromatiques, qui s'insèrent soit à la périphérie de la cellule, soit au contour du noyau, il occupe un point plus ou moins central du leucocyte. Le nombre des filaments nous a paru variable, mais moindre que celui indiqué par Heidenhain pour la Salamandre ;

ils rayonnent du corpuscule central comme des méridiens. (Planche 1, fig. n°s 23-28.)

Les mitoses des cellules à nucléole sont les plus nombreuses, parmi toutes celles observées dans la moelle osseuse des grenouilles en expérience, et, par leur grandeur, elles se distinguent aisément des petites mitoses de lymphocytes.

Le fait que ces cellules présentent tous les stades de transition vers les leucocytes polynucléaires, qu'elles existent en abondance dans les moelles où l'hyperplasie est considérable, que ce sont elles qui y fournissent presque toutes les mitoses de leucocytes, enfin, leur structure de cellules jeunes nous autorisent à voir en elles les cellules originelles des leucocytes de la moelle osseuse, les *myélocytes* de la grenouille.

Mais elles ne sont pas seulement la souche des leucocytes non granulés. Chez les grenouilles dont la moelle a atteint son maximum d'activité, il existe des cellules mononucléaires dont le noyau présente tous les caractères de ces myélocytes, et dont le protoplasme contient de fines granulations sphériques colorées en rouge par l'éosine après les fixations hématologiques, et en rouge foncé par la safranine après fixation au Herrmann. (Planche 1, fig. XI.) Ces granulations ont exactement les mêmes affinités tinctoriales que les éosinophiles, dont elles ne diffèrent que par le moindre volume. A côté des cellules que nous venons de décrire, il en existe d'autres dont le noyau est vésiculeux, et les granulations plus volumineuses. A mesure que se produit la maturation nucléaire, les granulations, primitivement très ténues et disséminées à la périphérie seulement de la cellule, gagnent en volume et remplissent le corps protoplasmique tout entier. Il ne peut, être question d'une confusion avec un leucocyte qui a phagocyté du jaune d'œuf : la colo-

ration à la safranine permettrait peut-être une erreur, par une observation superficielle, car la coloration est peu différente; mais, dans les préparations à l'hématoxyline-éosine ou au triacide, les boules vitellines se colorent d'un rose beaucoup plus pâle que les éosinophiles et les fines granulations dont il s'agit ici. D'autre part, ces granulations sont, au début, toutes de même volume dans une cellule; les enclaves vitellines sont, au contraire, toujours de volume différent et de coloration plus ou moins foncée, preuve de la digestion qu'elles subissent. (Planche 1, fig. IX, n° 10.)

Il est même facile de découvrir aux leucocytes éosinophiles à peu près adultes un indice de leur production : toutes les granulations n'y atteignent pas la même dimension.

Enfin, il n'est pas possible non plus qu'il s'agisse de formes provenant d'éosinophiles adultes. Les cellules à fines granulations qui se distinguent à première vue des éosinophiles adultes par leur volume notablement supérieur, possèdent un noyau de cellule jeune : or le noyau polynucléaire n'est pas susceptible de redevenir mononucléaire et de suivre ainsi une évolution rétrograde. Les leucocytes éosinophiles adultes sont complètement bourrés de granulations, tandis qu'ici les formes les moins évoluées ne contiennent de granulations fines qu'à la périphérie. Enfin, ces cellules n'apparaissent que dans les moelles, où l'éosinophilie est marquée, c'est-à-dire là où il y a surproduction d'éosinophiles, où une dégénérescence de ces leucocytes ne peut donc avoir lieu. Si ces cellules n'ont pas été observées jusqu'à présent, le fait s'explique aisément : elles sont sans doute fugaces sous la forme décrite ici et ne peuvent apparaître que là où il y a une poussée subite, massive d'éosinophiles. Elles passeront inaperçues dans les moelles de grenouilles

normales qui, si même elles contiennent beaucoup d'éosinophiles, les ont produites à la longue par une hématopoièse lente et prolongée.

Les résultats observés permettent donc de conclure à la production de la cellule éosinophile adulte aux dépens de la forme mononucléaire initiale, par transformation polynucléaire du noyau et par épaississement des granulations. Mais, entre les formes éosinophiles-souches et les myélocytes non granulés, il n'y a pour toute différence que l'existence de fines granulations. Le noyau et la forme cellulaire sont identiques de part et d'autre. Si l'on tient compte, en outre, du fait qu'il n'a pas été possible de trouver une seule mitose de ces mononucléaires finement granulés, on est amené à voir dans le myélocyte non seulement l'origine des leucocytes non granulés, mais aussi des cellules éosinophiles.

Une fois arrivés à l'état adulte, les leucocytes sont-ils encore aptes à se multiplier? Nous avons vu de très rares fois des mitoses d'éosinophiles; plus souvent, il existe dans la moelle osseuse des stades de division nucléaire qui indiquent nettement qu'on se trouve en présence d'une mitose de leucocyte vésiculeux. Aucune figure n'a ici démontré que le polynucléaire mitose. Sans doute, la fragmentation de son noyau est-elle incompatible avec la régularité des phénomènes karyokinétiques; toute plasticité n'est pourtant pas éteinte chez lui; dans les moelles florissantes, nous avons pu voir augmenter considérablement le nombre des noyaux annulaires, relativement rares dans les moelles normales. Fréquemment, l'anneau n'est pas complètement fermé; on voit les deux extrémités du noyau se superposer l'une à l'autre pour finir par se fusionner. Le centre de l'anneau est occupé par le corpuscule central; tout se passe comme si, au

moyen des filaments qui en émanent, il avait attiré à lui le noyau polynucléaire. (Planche 1, fig. X.)

Les préparations en lamelles des rates montrent que là aussi se produisent des transformations cellulaires. Les petits mononucléaires lymphocytes, entourés d'un liséré protoplasmique qui se distingue à peine, augmentent leur protoplasme. (Planche 1, fig. XII.) Ce fait se voit surtout avec netteté par la coloration au bleu polychrome, qui teinte le noyau en bleu pâle et le protoplasme en violet foncé. Celui-ci est donc basophile. Parfois une autre modification se produit dans le noyau, la chromatine se rassemble à la périphérie, et le centre apparaît comme une grande vacuole.

Ce qui frappe dans l'étude des formes spléniques, c'est la production de grandes cellules phagocytaires, par augmentation du protoplasme des lymphocytes. Il est très aisé de suivre le gonflement progressif de la cellule, à mesure qu'elle englobe du jaune d'œuf, jusqu'à acquérir parfois un volume tel qu'elle éclate, disséminant tout autour d'elle les boules vitellines qu'elle contenait. D'autre fois, l'évolution est différente; plusieurs de ces cellules se fusionnent l'une à l'autre, tout en conservant l'indépendance de leurs noyaux : il se produit ainsi une cellule géante très analogue à celle de la moelle osseuse du mammifère ou à celle du tubercule. (Planche 1, fig. VII.)

L'érythropoièse, peu accessible à l'observation chez des grenouilles normales, qui permettent à peine d'apercevoir çà et là l'une ou l'autre forme jeune du globule rouge, a atteint chez certaines grenouilles une intensité suffisante pour montrer toute la filiation des hématies. Pour distinguer une cellule érythroblastique d'une cellule leucoblastique, il suffit de se rappeler la différence indiquée par Van der Stricht :

protoplasme granuleux chez le leucoblaste, hyalin chez l'érythroblaste. La forme primitive est une cellule arrondie, du volume d'un lymphocyte, dont le noyau, un peu plus petit par rapport au protoplasme, est composé d'une charpente chromatique épaisse, plus ou moins radiée. Ces cellules se multiplient exclusivement par mitose, qui se distingue de celle d'un lymphocyte par le fond homogène et la moindre délicatesse de la figure chromatique. Peu à peu cette cellule change de forme : elle s'allonge, devient ovalaire ou fusiforme, accroît son protoplasme; le noyau, qui devient de plus en plus petit par rapport au corps cellulaire, gagne une structure plus fine, ponctuée. Toutes les formes de transition existent jusqu'au globule rouge adulte, dont le noyau, petit relativement au volume total, est devenu presque pycnotique. Progressivement, la cellule s'est en même temps chargée d'hémoglobine. (Planche 1, fig. VIII.)

Du moment que l'érythroblaste a modifié sa forme, il semble qu'il ne puisse plus se multiplier : les mitoses que nous avons observées correspondent toutes à de petites cellules sphériques.

Les érythroblastes se trouvent exclusivement dans la moelle osseuse; il y a, il est vrai, des globules rouges jeunes dans certaines rates d'animaux injectés (grenouille n° 4, notamment), même en quantité notable; mais la forme initiale n'y existe jamais. L'érythropoièse est limitée à la moelle osseuse.

Nous avons déjà eu l'occasion de signaler chez la grenouille, tant dans le sang que dans les organes hématopoiétiques, une cellule qui n'existe pas chez le mammifère : c'est la cellule fusiforme. (Planche 1, fig. IV.)

Chez l'animal normal aussi bien que chez les grenouilles injectées au moyen de vitellus, toutes les transitions entre

elle et les différentes formes de leucocytes mononucléaires existent. Chez des grenouilles d'hiver, ces cellules, grandes et petites, abondent, présentant un noyau tantôt du type splénique (lymphocyte), tantôt du type myéloïde (myélocyte), et un protoplasme légèrement grumeleux, faiblement acidophile. Au contraire, leur nombre n'augmente nullement en proportion de l'hématopoïèse; il y a plutôt diminution chez les animaux en expérience, d'une façon générale, avec des fluctuations peu accusées. On observe rarement dans les organes hématopoiétiques la forme rencontrée dans le sang, qui a complètement l'aspect d'un fibroblaste mobilisé. Ces cellules se distinguent aisément des érythroblastes fusiformes; elles sont plus élancées, le noyau est peu chromatique et très allongé, les extrémités sont étirées en pointe; enfin, ces cellules ne contiennent pas d'hémoglobine, dont l'érythroblaste fusiforme est déjà pourvu.

B. — *Souris.*

De l'étude des organes hématopoiétiques normaux de la souris, il résulte un fait intéressant : c'est l'existence, dans la rate, de cellules géantes. Envisageant, d'autre part, la structure moins différenciée de cet organe, nous nous sommes demandé s'il n'était pas possible, plus peut-être que chez le lapin, de provoquer une réaction hématopoiétique dans la rate de souris. Nous espérions en même temps obtenir ainsi des données de nature à préciser la formation de la cellule géante.

L'expérience a été faite dans les mêmes conditions que chez la grenouille, d'une façon complètement aseptique. Les injections de 1 c. c. chacune furent répétées tous les jours.

Le tableau suivant renseigne sur la marche des expériences :

Variations de poids constatées chez les souris injectées au moyen de vitellus.

Numéro.	Nombre d'injections.	1er jour.	2e jour.	3e jour.	4e jour.	5e jour.	6e jour.	7e jour.	8e jour.	9e jour.	10e jour.	11e jour.	SACRIFIÉE LE
		Poids.	Poids.	Poids.	Poids.	Poids.	Poids.	Poids.	Poids.	Poids.	Poids.	Poids.	
4	1	22.5*	22.8	»	»	»	»	»	»	»	»	»	Deuxième jour.
3	2	22.2*	22.6*	22.6	»	»	»	»	»	»	»	»	Troisième jour.
5	3	21 9*	22.9	22*	22*	»	»	»	»	»	»	»	Quatrième jour (1).
6	4	22.5*	22.3	22.8*	22.8*	22.9*	23.7	»	»	»	»	»	Sixième jour.
2	6	20*	19.2*	20*	19.4*	19.8*	19.5*	20.2	»	»	»	»	Septième jour.
1	9	22.2*	20 6*	20.7*	21 4*	22.5*	21*	21.8*	22.4	22.2*	22.6*	22.6	Onzième jour.

(1) Autopsiée immédiatement après l'injection. — Les astérisques indiquent les injections faites.

Ici, aucune expérience n'a été négative ; toutes les souris ont présenté une augmentation de poids de 1gr2 maximum, qui s'est parfois instituée après certaines fluctuations.

L'exposé détaillé de trois expériences suffira à indiquer les résultats obtenus.

1. *Souris n° 4.* — La rate, turgescente, présente, à la coupe, des corpuscules de Malpighi saillants. Absence d'exsudat péritonéal.

Examen microscopique. — *Rate.* — Sur une préparation en lamelle, on constate tout d'abord la grande richesse en leucocytes, comparativement aux hématies, dont le nombre a considérablement diminué. Alors que dans un champ du microscope (Leitz, immersion $^1/_{12}$, ocul. 3, tirage 170 millimètres), il y avait, chez la souris normale, soixante-quinze leucocytes seulement, cette préparation en contient trois cents environ. Les cellules géantes sont peu nombreuses.

La proportion de petits et de grands mononucléaires n'a pas changé : 5 °/₀ de grands mononucléaires ; mais les noyaux des leucocytes, d'une façon générale, sont plus arrondis, présentent des contours plus nets, nullement ratatinés. En même temps, on constate que la zone protoplasmique autour des mononucléaires augmente. Les mitoses sont rares.

L'examen d'une coupe renseigne sur la répartition nouvelle des cellules : la structure de la rate n'est plus régulière. Les cordons lymphatiques ont débordé par places le lacis sanguin et viennent se confondre avec la pulpe. Celle-ci est gorgée de petits mononucléaires et appauvrie en globules rouges.

2. *Souris n° 3.* — Les données de l'autopsie sont identiques.

Examen microscopique. — *Rate.* — Le sang est devenu encore plus rare. Les mononucléaires s'entourent d'un pro-

toplasme de plus en plus abondant; apparition de très grands mononucléaires, à type de macrophages, qui n'existent pas dans la rate normale. Les mitoses sont plus abondantes; les cellules graisseuses également.

Cette préparation permet de suivre la formation des cellules géantes : on voit, par place, plusieurs leucocytes mononucléaires situés dans un amas de substance protoplasmique indivise. D'autres fois, les mononucléaires ainsi réunis sont plus abondants; certains de ces amas en contiennent une vingtaine et même davantage. Les noyaux ne sont pas tous identiques; certains sont arrondis, d'autres plus allongés ou parfois en bissac, comme s'ils cherchaient à s'insinuer dans le plasma en formation. Car c'est bien là ce qui va se produire : il est facile de suivre, par la comparaison avec d'autres cellules géantes, comment ces divers noyaux se fusionnent les uns aux autres et finissent par constituer ainsi le noyau arrondi, festonné, de la cellule géante, noyau qui décèle lui-même son origine plurinucléaire. (Planche 2, fig. XVIII.) De telles figures sont très fréquentes.

Les coupes montrent que la délimitation entre le corpuscule Malpighi et la pulpe a complètement disparu : il n'y a plus de lacis sanguin, et si l'on distingue encore ces deux zones l'une de l'autre, c'est à cause de l'ordonnance moins régulière de la pulpe. La réaction macrophagique s'est produite dans la pulpe comme dans la gaine lymphoïde des artères. Les cellules géantes, très nombreuses, sont irrégulièrement disséminées dans les deux zones.

3. *Souris n° 1.* — La rate est sensiblement augmentée de volume (du double).

Examen microscopique. — La réaction macrocytaire est ici

poussée très loin; il y a 50 % de macrophages, dont 10 % de volume très grand (quatre à cinq fois plus grand que le lymphocyte). Les lymphocytes typiques sont rares. La plupart s'entourent d'un protoplasme qui, ici, est légèrement acidophile. Entre les lymphocytes et les grands macrophages existent toutes les formes de transition.

Les grands macrophages sont les uns mononucléaires; d'autres deviennent vésiculeux; d'autres encore, annulaires, par l'existence d'une petite vacuole qui apparaît au centre du noyau. Des macrophages à granulations graisseuses sont abondants. Mitoses très nombreuses (1/500 leucocytes environ); un très grand nombre de cellules sont, en outre, sur le point de mitoser, comme le démontre la netteté de leur structure nucléaire). Les petites mitoses correspondent aux lymphocytes; les grandes, aux macrophages. (Planche 2, fig. XVI.)

Il y a dans cette rate une très grande variété de formes, une mobilité de l'aspect du noyau, présentant tantôt des nucléoles, tantôt des traînées chromatiques qui le sillonnent. Cette rate est en pleine hématopoïèse.

Les globules rouges sont presque absents.

Sur une coupe, on constate que la structure normale de la rate est effacée; c'est à peine si l'on devine encore par places les anciennes limites entre les deux espèces de tissu. Il n'y a plus ni follicules ni pulpe. La rate tout entière forme un vaste amas de mononucléaires en voie d'évolution macrocytaire ou au stade de mitose. L'aspect est celui d'un organe embryonnaire. (Planche 2, fig. XIV.) Par contre, la moelle osseuse des animaux en expérience a été très peu affectée; elle ne montre pas de variations notables.

Le sang a présenté des fluctuations dans la teneur en glo-

bules blancs, aboutissant à une hyperleucocytose marquée, terminale, qui a surtout porté sur les mononucléaires.

En résumé, les modifications obtenues ont été les suivantes : une infiltration mononucléaire de la rate, suivie d'une réaction macrophagique et d'une hématopoièse intenses. La prolifération cellulaire a porté exclusivement sur les leucocytes mononucléaires et les cellules géantes. Il n'y a pas eu production de globules rouges ou de leucocytes granulés.

C. — *Lapin.*

Les lapins qui ont servi aux expériences étaient des animaux adultes du poids de 2 kilogrammes environ. Le jaune d'œuf, préparé toujours dans les mêmes conditions, fut injecté aux doses indiquées par le tableau de la page 62.

Un coup d'œil sur ce tableau montre que le lapin réagit au vitellus d'une façon beaucoup plus capricieuse que la grenouille ou la souris. En effet, dans un tiers des cas, des augmentations temporaires en poids furent obtenues. Dans un autre tiers des cas, l'augmentation en poids se maintint. Dans un tiers des cas, enfin, l'animal diminua en poids dès le début.

Voici les résultats des expériences, indiqués dans quelques expériences-types :

1. *Lapin n° 1.* — Autopsié un jour après l'injection.

L'animal est en excellent état. Ventre dépourvu d'exsudat; pas de reliquat de jaune d'œuf : tout a été absorbé endéans les vingt-quatre heures.

Rate. — Les corpuscules de Malpighi sont augmentés de volume, saillants à la coupe, d'un blanc nacré tranchant nettement sur le fond rouge foncé de la pulpe.

Variations de poids constatées chez les lapins injectés au moyen de vitellus.

NUMÉRO.	Nombre d'injections.	1er jour.		2e jour.		3e jour.		4e jour.		5e jour.		6e jour.		7e jour.		8e jour.		9e jour.		10e jour.		11e jour.		SACRIFIÉ LE
		Poids.	D.	Poids.	D.	Poids.	D.	Poids.	D	Poids.	D.	Poids.	D.	Poids	D.	Poids.	D.	Poids.	D.	Poids.	D.	Poids.	D.	
1	1	1600	25	1640	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	2e jour, 1 jour après la dernière injection.
2	2	1650	18	1580	»	»	9	1440	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	4e jour, 1 jour après la dernière injection.
3	5	2320	25	2330	16	2490	15	2360	12	2370	16	2420	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	6e jour, 1 jour après la dernière injection.
4	3	2100	15	2050	»	1950	7	1930	»	1990	7	1960	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	6e jour, 1 jour après la dernière injection.
5	5	2170	25	2050	16	2000	16	1900	16	1840	16	1770	»	1700	»	»	»	»	»	»	»	»	»	7e jour, 2 jours après la dernière injection.
6	7	2220	15	2190	»	2010	»	2100	7	2120	7	2090	7	2170	7	2110	5	2110	»	2090	5	1970	»	11e jour, 1 jour après la dernière injection.

D = dose injectée.

Moelle osseuse. — Pas de modification notable.

L'épiploon gastro-hépatique contient trois vésicules transparentes, boursouflées de lymphe (1).

Examen microscopique. — *Moelle osseuse épiphysaire.* — Globules rouges, 70 °/₀, dont 15 °/₀ d'érythroblastes. Globules blancs, 30 °/₀. Ils comprennent 27 °/₀ de polynucléaires dont très peu d'éosinophiles, 20 °/₀ de mononucléaires, 36 °/₀ de myélocytes basophiles, 17 °/₀ de myélocytes pseudo-éosinophiles. Très peu de mitoses.

La coupe de la moelle osseuse indique une turgescence vasculaire considérable, qui explique le pourcentage élevé des hématies.

Rate. — Elle diffère peu de celle d'un lapin normal. Les polynucléaires neutrophiles y sont rares, les mononucléaires y forment la grande masse des cellules. 1 °/₀ de grands mononucléaires, dont certains ont phagocyté du vitellus et sont devenus graisseux.

La rate ne contient pas de jaune d'œuf extracellulaire. La coloration à la safranine n'indique pas de granulations rouges émaillant le fond de la préparation. Celui-ci est parsemé de fins grumeaux, prenant faiblement le colorant protoplasmique, mais analogue à ceux que produit la fixation dans une rate normale (précipité albumineux).

La coupe indique l'hypertrophie des corpuscules de Malpighi. Le *sang* n'a pas subi de modification.

2. *Lapin n° 3.* — Cinq injections. Autopsié un jour après la dernière.

---

(1) Voir aussi ma note citée dans : Fernand Heger, Contribution à l'étude expérimentale des fonctions du grand épiploon. (*Ann. de la Soc. des sc. méd. de Bruxelles*, t. XIII, fasc. 1, 1904.)

L'animal a très bien supporté les injections.

Ventre dépourvu d'exsudat.

L'épiploon est tacheté de plaques jaunâtres. Les lymphatiques s'y dessinent nettement en traînées blanc jaunâtre. Au niveau de l'épiploon gastro-hépatique, vésicules de lymphe.

Chaîne ganglionnaire mésentérique très prononcée. Aspect du carreau : les ganglions s'échelonnent vers la racine du mésentère.

Rate considérablement augmentée de volume : elle atteint une grandeur double de la normale. Sur une section, elle se montre gorgée de sang, et présente des corpuscules qui atteignent 2 millimètres de diamètre.

Moelle osseuse peu sanguinolente.

Foie extrêmement friable : il s'effrite sous le doigt.

Examen microscopique. — *Moelle osseuse épiphysaire.* — Globules rouges, 52 °/₀ dont 20 °/₀ d'érythroblastes. Globules blancs, 48 °/₀, partagés comme suit : mononucléaires, 20 °/₀; myélocytes basophiles, 23 °/₀; myélocytes neutrophiles, 40 °/₀; myélocytes éosinophiles, 3,5 °/₀; polynucléaires, 13.5 °/₀.

Mitoses très fréquentes : parmi les leucocytes, 1 °/₀ de grandes mitoses de myélocytes basophiles pour la plupart, et de mononucléaires non granulés. Il existe également des mitoses d'érythroblastes, mais en petit nombre. De très rares mononucléaires, provenant de la rate, ont phagocyté du vitellus.

La coupe permet de constater l'hypertrophie du tissu. Les grandes cellules graisseuses ont diminué en nombre par rapport à une moelle normale. Par contre, il y a pléthore de leucoblastes et aussi d'érythroblastes. Les aréoles du réticulum, logeant les cellules graisseuses, sont bordées de grandes

cellules mononucléaires, anguleuses, dont un certain nombre sont en mitose. Nous avons pu observer plusieurs de ces mitoses qui avaient conservé leur forme polygonale. Vers l'intérieur des espaces interaréolaires, les cellules s'arrondissent, transitant aux leucocytes pseudo-éosinophiles.

Au total, cette moelle, en pleine hématopoièse, comme l'indique l'abondance des mitoses, est le siège d'une réaction pseudo-éosinophile très intense et d'une réaction éosinophile accentuée par rapport aux moelles témoins (3.5 °/₀ de myélocytes-éosinophiles). Ces modifications s'étendent également à la moelle diaphysaire, tout en s'y atténuant. (Planche 3, fig. XXIII et XXVI.)

Rate. — Abondance de sang, évidente par le grand nombre de globules rouges et de polynucléaires éosinophiles et pseudo-éosinophiles : 15 °/₀ des leucocytes. La moitié des mononucléaires, qui forment le restant des leucocytes, appartiennent au type macrophages, et apparaissent sur des préparations colorées au bleu de méthylène, constituées par un noyau peu chromatique entouré d'un liséré fortement basophile, de grandeur variable. Mononucléaires graisseux rares. Pas de mitoses.

Sur une coupe on constate l'augmentation de volume du corpuscule de Malpighi. Celui-ci ne contient que peu de mononucléaires volumineux; ils sont surtout abondants dans la pulpe, où circulent en abondance des globules rouges et des polynucléaires.

Les corpuscules de Malpighi sont totalement privés de cellules granulées.

Ganglion lymphatique. — Celui dont nous allons parler est l'un des ganglions développés au niveau du mésentère. Il est en pleine hématopoièse, puisqu'il contient des mitoses très nombreuses.

La distinction entre les follicules et les sinus est difficile, tant la densité du tissu est devenue grande. Au fort grossissement cependant, la différence apparaît, non pas à cause d'une architecture différente, mais à cause des espèces de cellules contenues. Les follicules sont composés d'une façon presque exclusive par des cellules non granulées : ce sont des mononucléaires de petit calibre, lymphocytes, et en moindre quantité macrophages. La pulpe comprend de gros mononucléaires non granulés, des polynucléaires pseudo-éosinophiles et surtout éosinophiles très abondants. Comme dans les follicules, il s'y trouve un très grand nombre de mitoses.

La disposition des cellules granulées par rapport au tissu propre, les follicules, indique nettement que ces cellules sont dues à une infiltration; on peut, en effet, en suivre les traînées depuis la capsule, depuis le point d'abouchement des voies lymphatiques au ganglion, jusqu'au cœur de l'organe.

3. *Lapin n° 6.* — Sept injections. Autopsié un jour après la dernière.

Il ne persiste pas de vitellus dans la cavité abdominale.

Péritoine. — Les épiploons gastro-colique et gastro-hépatique sont principalement infiltrés, et les lymphatiques s'y dessinent en traînées frangées de coloration jaune d'or. Il ne s'y trouve pas de ganglions massifs; quelques vésicules vitreuses.

Le mésentère n'est pas infiltré; les lymphatiques y apparaissent en blanc. Aux endroits où, chez le lapin normal, existent de petites masses blanches, rudiments ganglionnaires, il s'est développé ici de puissants ganglions, lobulés, blancs, qui atteignent dix à douze fois le volume des formations ganglionnaires qui existent normalement à ce niveau.

Les ganglions de la partie supérieure du mésentère sont plus petits, plus nombreux, de coloration jaune.

Foie. — Parsemé de ponctuations jaunes, nombreuses, surtout à l'endroit des vaisseaux; l'une d'elles est concentrique à un gros vaisseau. A la face inférieure du lobe gauche existe une longue traînée blanc jaunâtre qui accompagne un vaisseau.

Rate. — De volume normal, très sanguinolente. Corpuscules de Malpighi agrandis.

Moelle osseuse. — Rosée, très fluide.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Moelle osseuse épyphysaire.* — Elle est très sanguinolente : dans des frottis, les globules rouges sont un peu plus abondants que les cellules leucocytaires. Celles-ci sont surtout de gros mononucléaires.

Dans des préparations fixées au Flemming, on constate l'existence de gros mononucléaires nombreux dont le noyau s'incurve de façon à constituer les formes de transition d'Ehrlich. Les mitoses, quoique fréquentes, sont moins nombreuses que chez le lapin précédent.

La coupe de la moelle osseuse permet de se rendre compte de l'intensité de l'hématopoièse : l'organe a un aspect presque homogène, tant les cellules se serrent les unes contre les autres. Les cellules graisseuses sont, comparativement aux moelles normales, très peu abondantes. Il y a une congestion marquée.

Rate. — Le pourcentage des différentes variétés leucocytaires est similaire à celui du lapin n° 4.

Ganglion lymphatique. — Nous rapportons ici la structure de l'un des ganglions très volumineux (1cm5 de diamètre) formés au niveau du mésentère périphérique, et mentionnés ci-dessus. (Planche 2, fig. XIX B.)

Numération : 33 °/₀ de globules rouges, 26 °/₀ de petits mononucléaires non granulés, 38 °/₀ de grands mononucléaires non granulés, 3 °/₀ de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles.

La capsule, considérablement épaissie (elle atteint par endroits trois à quatre fois l'épaisseur normale), contient beaucoup de tissu conjonctif jeune et de fibres élastiques. Un grand nombre de leucocytes mononucléaires l'infiltrent; par places, il existe des accumulations de ces cellules, formant de petits nodules sphériques qui se fusionnent au tissu ganglionnaire : par l'apport de leucocytes, qui s'organisent en petits follicules lymphatiques, le ganglion s'accroît sans cesse.

La capsule pénètre profondément l'organe au moyen de travées, qui dessinent des lobules.

La zone folliculaire se délimite à peine. De ci, de là, on distingue les anciens follicules à leur tissu serré et à leurs noyaux très chromatiques. Mais dans une grande partie de l'organe, reconnaître les follicules devient chose impossible. Ils sont réduits à l'état de traînées et s'imbriquent dans le tissu des sinus, très dense lui aussi et, par endroits, prépondérant.

Au point de vue cytologique, le tissu folliculaire est composé de petits et de grands mononucléaires non granulés et contient un nombre très considérable de mitoses.

Le territoire des sinus contient abondamment, outre les mêmes variétés de cellules, des mononucléaires de très grand volume, entourés d'un protoplasme considérable. La zone périfolliculaire sous la capsule en est particulièrement pourvue. A ce niveau, elles sont chargées de granulations graisseuses de dimension variable, qui les remplissent plus ou moins. On y constate toutes les transitions entre elles et

des cellules géantes, qui atteignent jusquà vingt ou trente fois la dimension des mononucléaires, sont chargées de granulations graisseuses disséminées à la périphérie de la cellule et contiennent un grand nombre de noyaux identiques à ceux des gros mononucléaires. Il est facile de suivre la formation de telles cellules géantes : comme chez la grenouille et la souris, elles se constituent par confluence de macrophages. Fréquemment, on constate dans leur intérieur des leucocytes, mononucléaires ou polynucléaires qui ont été englobés.

Mais ces syncyties ne siégent pas seulement à la périphérie du ganglion, immédiatement sous la capsule et dans le voisinage des travées conjonctives. Il en existe, à des stades divers de formation, au cœur même de l'organe. Elles se constituent ici de la même façon, aux dépens des gros mononucléaires des cordons folliculaires. (Planche 3, fig. XXIV et XXIX.)

Nous avons recherché si l'explication de la structure du ganglion n'était pas donnée par les modifications survenues du côté du péritoine, et notamment de l'épiploon, qui avait paru modifié à l'examen macroscopique : la coupe le montre considérablement épaissi, présentant comme tissu fondamental un feutrage de fibrilles conjonctives et de cellules de formes diverses, losangiques ou polygonales. Dans les mailles de ce réseau circulent des leucocytes, en majorité petits et grands mononucléaires non granulés. La phagocytose est extrêmement active : les cellules endothéliales, qui délimitent l'épiploon vers la cavité séreuse, aussi bien que les cellules polygonales et les gros mononucléaires, sont chargées de granulations graisseuses, produit de transformations du vitellus. La multiplication est abondante, surtout des cellules fixes, qui entrent en mitose avant d'avoir digéré leurs enclaves graisseuses. (Planche 3, fig. XXV et XXVIII.)

Dans de telles préparations, on constate aisément les nombreuses formes de transition entre les cellules fixes et les leucocytes, comme on peut s'en convaincre par la figure XXV, planche 3.

Il y a là l'apparence d'une mobilisation cellulaire, d'une origine locale de leucocytes.

Un coup d'œil d'ensemble sur les réactions provoquées chez le lapin par les injections de vitellus nous montre que le ganglion lymphatique (1) a exagéré son activité leucopoiétique. Au début, son rôle est passif : il se laisse envahir par les polynucléaires pseudo-éosinophiles d'une part (origine hématique), les mononucléaires qui ont phagocyté au niveau du péritoine d'autre part, ces mononucléaires se fusionnent à l'intérieur du ganglion pour constituer des cellules géantes. Mais bientôt la lymphopoièse devient prépondérante : l'organe prend l'aspect d'un amas compact de mononucléaires non granulés, qui se multiplient abondamment par division indirecte et forment, eux aussi, des cellules géantes. Un point spécialement intéressant a été l'organisation de ganglions lymphatiques très volumineux sur un substratum d'un faible amas de leucocytes, par l'apport de nouveaux éléments afflués de tous côtés et par une hématopoièse intense, consécutive.

La rate est restée inactive. Elle s'est bornée à subir une infiltration hématique (polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles) et lymphatique (mononucléaires non gra-

(1) Ces constatations ne s'appliquent évidemment qu'aux ganglions entrés en réaction, c'est-à-dire à ceux de la cavité abdominale (mésentère).

nulés, augmentation de volume du système folliculaire). Le ganglion et la rate ont été le siège d'une réaction macrophagique intense.

Si le ganglion exagérait sa production en mononucléaires, la moelle osseuse a pourvu à la genèse des cellules granulées. L'érythropoièse n'y a pas augmenté. La poussée leucocytaire a été considérable, la diminution de la graisse telle, que l'organe présente une coupe beaucoup plus homogène qu'à l'état normal (1). La leucopoièse a surtout porté sur les cellules pseudo-éosinophiles, et, dans les cas favorables, — ceux où l'animal a augmenté de poids sous l'influence des injections — une réaction éosinophile a été obtenue. Ces préparations sont donc précieuses pour l'étude des relations qui peuvent exister entre les fines granulations métachromatiques et les pseudo-éosinophiles et éosinophiles. Or, nous constatons que plus le nombre de myélocytes pseudo-éosinophiles est considérable, et plus l'abondance de ces granulations est grande dans les cellules qui en sont pourvues, moins il existe de myélocytes à granulations métachromatiques : à une augmentation des granulations pseudo-éosinophiles correspond une diminution adéquate de granulations métachromatiques. De plus, toutes les transitions existent entre ces deux espèces de granulations, dont le volume est d'ailleurs similaire. Chez la grenouille, qui ne possède pas de leucocytes neutrophiles ou pseudo-éosinophiles, les fines granulations métachromatiques font également défaut. Ce sont là une série de faits

(1) Comme le montre la figure XXX*c* de la planche 3, certains macrophages, chargés de graisse, permettent de suivre la formation de la cellule graisseuse.

qui démontrent que la granulation métachromatique est le stade jeune de la granulation pseudo-éosinophile.

Au contraire, la granulation éosinophile n'en dérive point; outre qu'elle existe chez la grenouille, bien que cet animal ne possède pas de myélocytes à granulations métachromatiques, on ne constate chez le lapin aucune forme de passage entre ces deux granulations.

L'épanouissement des organes hématopoiétiques a eu une répercussion profonde sur le sang chez les animaux où l'expérience a été suffisamment prolongée. C'est ainsi que le sang du lapin n° 6 contient un leucocyte sur soixante et un globules rouges. Les éosinophiles y sont rares; les mononucléaires non granulés et les polynucléaires pseudo-éosinophiles existent en nombre égal.

CHAPITRE V.

EXPÉRIENCES ET RÉSULTATS PERSONNELS (SUITE).

Influence de la soif et de l'inanition. Les injections intrapéritonéales de vitellus chez les grenouilles inanitiées.

A. — *Influence de l'inanition.*

Schwann a pu conserver des grenouilles en vie pendant une année sans les alimenter; nous avons repris cette expérience, afin de nous rendre compte des modifications du système hémo-lymphatique.

Le poids des grenouilles inanitiées oscille entre 9 et 20 grammes; en moyenne, les animaux pesaient 11 grammes environ. Le poids d'une grenouille normale adulte varie de 30 à 60 grammes; elles ont donc perdu les deux tiers de leur poids.

La taille d'une telle grenouille est de 5 à 6 centimètres de l'extrémité antérieure de la tête au coccyx, et de 2 à 3 centimètres de largeur thoracique maxima.

A l'autopsie, on constate que les corps adipeux sont extrêmement réduits, et diaphanes au lieu de la coloration jaune d'or normale. Les organes génitaux sont fortement atrophiés, surtout les testicules; ils ont la grandeur d'une tête d'épingle. Du même volume est la rate; sa coloration, rouge foncé, normale. La moelle osseuse est gris jaunâtre, exsangue, gélatineuse, très peu abondante.

A l'examen microscopique, la *moelle osseuse* contient peu de cellules. Il y a 5 °/₀ de globules rouges adultes; le reste est constitué par de petits mononucléaires lymphocytes (deux tiers) et de grands mononucléaires (un tiers). La forme nucléolée est extrêmement rare. Très peu de polynucléaires; pas d'éosinophiles. Il y a quelques leucocytes à deux noyaux. Pas une seule mitose.

La moelle osseuse est donc dans un état de désorganisation manifeste; elle ne présente plus les espèces cellulaires qui la caractérisent normalement : myélocytes, polynucléaires, éosinophiles et érythroblastes.

La *rate* s'est mieux conservée. Elle est constituée par environ quantités égales de globules rouges et de leucocytes mononucléaires. Polynucléaires très rares. Le sang y est donc beaucoup plus abondant que dans la moelle osseuse.

Les mononucléaires sont petits (lymphocytes). Un tiers de ces cellules est du type fusiforme.

Les globules rouges, tous adultes, ne sont pas en bon état. La plupart n'ont pas la forme rebondie des globules normaux; ils sont aplatis, comme desséchés, et présentent des contours irréguliers. Très fréquemment, on y voit des encoches curvilignes, exactement concentriques à des leucocytes mononucléaires qui proéminent ainsi à l'intérieur du globule rouge. Il s'agit ici apparemment d'une attaque des mononucléaires dirigée contre les globules rouges, d'une espèce d'érythrophagie dont on peut suivre la marche progressive.

Nous avons pu observer de rares amitoses, notamment une amitose d'un leucocyte polynucléaire.

Les mononucléaires à protoplasme abondant (macrophages), sont très rares; il en existe quelques-uns soit chargés de pigment sanguin, soit en dégénérescence granulo-graisseuse.

Il est intéressant de constater ici l'adaptabilité des organes hématopoiétiques aux besoins : l'animal ne reçoit plus de nourriture du milieu extérieur. Réduit à un état de torpeur, sa vie est très limitée (les échanges sont réduits au septième de ceux de la grenouille d'été, comme l'on sait). Il n'a donc plus besoin ni d'une grande quantité de globules rouges pour transporter l'oxygène, ni d'une grande quantité de leucocytes, polynucléaires notamment, pour le protéger contre les germes qui pourraient pénétrer avec sa nourriture. Aussi, à bout de ressources, il utilise les globules rouges en excès comme aliment; et il laisse ses organes hématopoiétiques dans un état de stagnation complète. D'où similitude presque totale entre la rate et la moelle osseuse, sauf

l'afflux du sang dans la rate où il est partiellement détruit. Cet appel est relativement si considérable, qu'une blessure faite à l'animal laisse à peine sourdre une gouttelette de sang et que la quantité de liquide retirée du cœur est trop faible pour permettre des préparations de sang utilisables.

Par le fait que les formes lymphoïdes ont seules persisté dans la moelle osseuse inactive, il y a là l'apparence trompeuse d'une lymphocytose.

En rapprochant ces données de celles fournies par Metchnikoff sur la macrophagie dans la vieillesse, on constate que les grenouilles sont tombées dans un état de sénilité par suite de disette organique.

B. — *Influence des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf sur les grenouilles inanitiées.*

Les injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf avaient produit chez des grenouilles normales une poussée intense d'hématopoièse. En serait-il de même chez des grenouilles inanitiées, dont les organes hématopoiétiques sont dans l'inaction complète ?

Les injections ont été faites dans toutes les conditions aseptiques indiquées précédemment, avec cette différence que les quantités injectées étaient plus faibles : 1 c. c. la première fois, $^1/_2$ c. c. aux suivantes. Cependant toutes les grenouilles n'ont pas résisté, soit qu'elles n'aient pas supporté le traumatisme, soit qu'elles aient été débordées par l'apport d'un aliment aussi nutritif après un jeûne tellement prolongé.

Ci-dessous un tableau comparatif :

Numéro.	NOMBRE d'injections.	1er jour. Poids.	2e jour. Poids.	3e jour. Poids.	4e jour. Poids.	SACRIFIÉE LE
18	1	9.85*	11.5	»	»	deuxième jour, un jour après l'injection.
9	1	14.5*	14.6	»	»	Id.
22	1	17.7*	18.5	»	»	Id.
7	1	11.8*	»	11.6	»	troisième jour, deux jours après l'injection.
25	1	13.5*	17.5	14.5	»	Id.
19	2	11.9*	11.4*	12.9	12.2	quatrième jour, deux jours après la dernière injection.
23	3	19.2*	18.2*	18.7*	21.5	quatrième jour, un jour après la dernière injection.

Les astérisques indiquent les injections faites.

En général, le jaune d'œuf a donc été moins bien supporté, plusieurs grenouilles ont même diminué de poids. L'accroissement n'a pas atteint un pour-cent aussi élevé que chez les grenouilles normales.

Voyons les modifications obtenues :

1. *Grenouille n° 18.* — Une injection, autopsiée un jour après l'injection.

Les tissus sont pâles, légèrement jaunes.

La rate est un peu plus volumineuse que chez une grenouille inanitiée. Elle est jaune.

La moelle osseuse, plus abondante que normalement,

sanguinolente à l'extrémité supérieure ; rosée à l'extrémité inférieure. Elle est opaque dans toute sa longueur.

Le ventre contient un exsudat jaunâtre, laiteux.

Le sang est d'aspect analogue, mais un peu plus rosé.

Examen microscopique. — *Moelle osseuse.* — Fond faiblement chargé de granulations de jaune d'œuf.

Globules rouges : 50 °/o.

Les leucocytes, mononucléaires, sont augmentés de volume : le protoplasme est plus considérable, le noyau étant repoussé vers la périphérie. Une mitose leucocytaire.

Peu de phagocytose. Existence de cellules fusiformes, augmentées de volume, présentant toutes les transitions au mononucléaire.

Rate. — Elle est exactement composée comme celle de la grenouille normale, après trois et quatre injections successives : le fond y est très chargé de jaune d'œuf; très peu de cellules, tant globules rouges que lymphocytes. Délabrement considérable.

Le *sang* contient du jaune d'œuf; il y a absence presque totale de leucocytes. Ceux qui y existent sont des lymphocytes. *Exsudat :* Globules rouges, et quelques lymphocytes.

2. *Grenouille n° 25.* — Une injection, autopsiée deux jours après l'injection.

La grenouille est en bon état.

Rate augmentée de volume.

Moelle osseuse jaune gris, peu sanguinolente.

Sang abondant, coulant d'une blessure faite. Sang du cœur rosé.

Examen microscopique. — *Moelle osseuse.* — Fond légèrement chargé de jaune d'œuf.

Globules rouges : 44 °/o.

Leucocytes : 56 °/o. Sur cent leucocytes, 53 °/o de petits mononucléaires, 34 °/o de grands mononucléaires, 8 °/o de cellules mononucléaires ayant phagocyté, 5 °/o d'éosinophiles. — Épanouissement des mononucléaires.

Parmi les mononucléaires, un grand nombre sont plus ou moins polygonaux, transitant aux cellules fusiformes.

Une mitose de leucocyte. Présence de myélocytes. Les rares polynucléaires ont phagocyté.

Rate. — Cp. rate grenouille n° 18. Pas de gros mononucléaires. Quelques lymphocytes, quelques globules rouges.

3. *Grenouille n° 19.* — Deux injections, autopsiée deux jours après la dernière injection.

La grenouille est comateuse ; respiration considérablement ralentie.

Le ventre ne contient pas d'exsudat.

La rate atteint le double du volume normal.

Moelle osseuse abondante, sanguinolente, surtout à l'épiphyse inférieure. Coloration rouge.

Sang rosé.

Examen microscopique. — *Moelle osseuse.* — Fond nettoyé.

Globules rouges : 66 °/o.

Leucocytes : 34 °/o, dont 19 °/o petits mononucléaires et 15 °/o de gros mononucléaires, tous non nucléolés. Pas de mitoses. Peu de gros mononucléaires ont phagocyté. La forme fusiforme est fréquente.

Rate. — Entièrement désorganisée. C'est à peine si de temps en temps s'aperçoit une cellule, lymphocyte ou globule rouge.

4. *Grenouille n° 23.* — Trois injections, autopsiée un jour après la dernière injection.

La grenouille est très lasse.

Rate de grandeur moyenne, jaune.

Moelle osseuse, sanguine, abondante.

Sang rosé, mais beaucoup moins abondant que chez la grenouille précédente.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Moelle osseuse.* — Fond maculé de jaune d'œuf non altéré. Il y a autant de globules rouges que de leucocytes, qui sont mononucléaires, grands et petits, en quantité égale. Éosinophiles rares.

La moelle contient un nombre de cellules relativement élevé.

Rate délabrée. Jaune d'œuf non altéré, très abondant. Rares globules rouges et lymphocytes.

L'influence du jaune d'œuf a donc été analogue à l'effet produit sur les grenouilles normales, avec les différences toutefois que comporte la diversité de terrain.

La multiplication cellulaire est très faible; elle a pourtant été obtenue, comme l'attestent les quelques mitoses leucocytaires observées. Par contre, l'érythropoièse est nulle.

L'apparition de myélocytes a été constatée, quoique en quantité moindre que chez les grenouilles normales. Il y a épanouissement cellulaire, augmentation de la zone protoplasmique des mononucléaires. Il s'est produit un peu d'éosinophilie.

Plus que chez les grenouilles normales, les polynucléaires existants ont phagocyté, suppléant sans doute aux mononucléaires en trop petit nombre. Ici, comme dans l'autre série d'expériences, un nombre considérable de cellules spléniques ont persisté à l'état de lymphocyte, sans atteindre le stade macrophage, le stade de cellule capable de phagocyter.

Chez les grenouilles inanitiées injectées, l'érythrophagie a cessé.

Au total, il a donc été possible de provoquer, dans une certaine mesure, une hématopoièse chez des grenouilles inanitiées par un jeûne prolongé pendant une année. Ce résultat est d'autant plus intéressant que ces grenouilles avaient évidemment dépassé la limite habituelle de la résistance à l'inanition.

C. — *Influence de la soif.*

Les méthodes employées ont été les suivantes :

a) Expériences sur la grenouille : séjour de l'animal pendant plusieurs heures, un jour et plus dans une solution hypertonique de NaCl à 1-1.5 °/₀;

b) Expériences sur le chien : alimentation exclusive pendant 3 à 10 jours par de la viande desséchée à l'étuve;

c) Expériences sur le chien et le lapin : injections répétées hypodermiques ou intraveineuses de solution hypertonique de NaCl à 1-3 °/₀.

De nombreuses séries d'expériences furent faites; nous croyons inutile de les détailler ici : elles aboutirent régulièrement à un manque complet de réaction hématopoiétique. Les modifications observées furent, dans la moelle osseuse de grenouille, une plus grande abondance de polynucléaires non granulés, et, dans celle des mammifères, l'existence de formes d'amitose d'érythroblastes. Moelle osseuse et rate présentent une raréfaction de leur tissu, qui fait apparaître avec une grande netteté la trame conjonctive (1).

---

(1) Cp. PERNICE et SCAGLIOSI, Ueber die Wirkung der Wasserentziehung auf Thiere. (*Virchow's Archiv,* Bd CXXXIX, 1895.)

CHAPITRE VI.

Discussion des résultats et conclusions générales.

Après avoir indiqué dans les pages qui précèdent les résultats obtenus au cours de nos expériences, il est nécessaire de les passer en revue à la lumière des conceptions actuelles sur l'hématopoièse.

I. — Conclusions relatives a l'étude des cellules sanguines.

1. — *Morphologie et classification des cellules hémolymphatiques.*

Dans le domaine de la morphologie pure des cellules leucocytaires, l'accord ne s'est pas encore fait. De là, des classifications très variées. L'explication en est aisée : entre le lymphocyte d'une part, le polynucléaire granulé d'autre part, il existe une série ininterrompue de formes de transition. Suivant donc que l'esprit penche davantage vers la synthèse ou l'analyse, on subdivise les leucocytes en quelques types ou bien on les démembre en une série de formes dont les caractères différentiels sont faiblement accusés.

La classification d'Ehrlich distingue les cellules suivantes :

Les *lymphocytes* (globulins) de taille variable : à noyau sphérique, présentant un ou deux nucléoles nettement contourés, dont le protoplasme, peu abondant, est parfois plus basophile que le noyau.

Les *gros mononucléaires*, à noyau sphérique ou en forme de transition, dont le protoplasme est moins basophile que le noyau.

Les *polynucléaires granulés*, neutrophiles, éosinophiles et *Mastzellen* à granulations métachromatiques.

Outre ces leucocytes qui circulent normalement dans le sang, on peut y trouver dans des conditions anormales :

Les *myélocytes neutrophiles et éosinophiles*, qui font partie intégrante de la moelle osseuse : protoplasme formant une couronne granulée, à un noyau sphéroïdal peu colorable. Ces cellules sont de volume supérieur ou égal à celui des polynucléaires.

Les *pseudolymphocytes neutrophiles*, de volume inférieur à celui des polynucléaires, à noyau intensément colorable, sphérique et à protoplasme granulé très abondant. Ce seraient des formes de fragmentation des polynucléaires.

Les *cellules d'irritation de Türck* anormales, dont le noyau se colore en vert bleu par le triacide et le protoplasme en brun intense.

Cornil, Ranvier, Hirschfeld, Pappenheim ont décrit en outre une forme non citée par Ehrlich : c'est la cellule médullaire ou le myélocyte basophile, « un mononucléaire à protoplasme basophile homogène, à noyau grand et clair », comme le définit Dominici.

Dominici subdivise davantage qu'Ehrlich les mononucléaires non granulés. Il considère :

Le *lymphocyte*, dont le noyau se teinte fortement et le protoplasme est faiblement basophile ;

La *petite plasmazelle*, à noyau opaque et protoplasme très basophile ;

Le *petit mononucléaire basophile*, à noyau légèrement teinté, et protoplasme homogène fortement basophile ;

La *petite cellule-souche de globulins*, lymphocyte à bourgeons protoplasmiques.

Si l'on compare ces différentes classifications, on constate qu'une cellule surtout y a été diversement décrite : c'est le mononucléaire non granulé. D'après Ehrlich, il existe dans la rate aussi bien que dans la moelle osseuse, toujours identique à lui-même. D'après Cornil et Dominici, au contraire, il affecte dans la moelle osseuse la forme de mononucléaire à protoplasme plus fortement basophile que le noyau; Benda enfin décrit au mononucléaire de la série lymphatique des nucléoles qui manqueraient à ceux de la moelle des os (Müller).

Cette divergence de vues repose sans doute sur des méthodes d'étude partielles, qui ont conduit un tel auteur à une conclusion, alors que tel autre, par une méthode différente, a pu aboutir à un avis tout opposé. Grâce à la multiplicité des procédés de préparation et à la comparaison des résultats ainsi obtenus, nous avons pu mettre en relief une structure nucléaire essentiellement différente chez le myélocyte et chez le gros mononucléaire de la grenouille : tandis que le myélocyte est pourvu d'un nucléole plasmatique et d'une charpente chromatique complexe et délicate, le noyau du gros mononucléaire splénique possède une texture chromatique grossière, relativement simple, comprenant des nucléoles chromatiques qui ne sont en réalité que des épaississements chromatiniens. Chez la grenouille, la distinction entre les cellules mononucléaires myéloïde et lymphoïde est donc aisée.

En est-il de même chez les mammifères? Contrairement à l'opinion de Müller, le noyau du gros mononucléaire myéloïde possède dans nos préparations, au même titre que la cellule splénique, un ou plusieurs nucléoles. Est-il plasmatique ou chromatique? Il est difficile de se prononcer à ce

sujet. Quoi qu'il en soit, les noyaux des cellules myéloïdes et lymphoïdes présentent, dans ses grandes lignes, la même différence de structure que celle de la grenouille.

Cependant si, dans les formes typiques, la distinction saute aux yeux, il n'en est nullement de même dans les formes intermédiaires. Nous avons montré qu'il existe toutefois un caractère permettant d'identifier le myélocyte basophile : c'est la présence, au sein de son protoplasme, de fines granulations basophiles métachromatiques, granulations qui font totalement défaut au mononucléaire lymphoïde.

Avec Cornil et Dominici, nous reconnaissons donc l'existence d'un myélocyte basophile, distinct du gros mononucléaire, mais nous le définissons par des caractères nouveaux : noyau faiblement chromatique, à charpente du type myélocyte ; protoplasme, non pas homogène, mais granuleux, fortement basophile au début, alors que le protoplasme ne contient encore que très peu de granulations basophiles métachromatiques; protoplasme de moins en moins colorable, à mesure que les granulations augmentent en nombre et que le noyau, de central qu'il était au début, devient peu à peu excentrique.

La classification proposée par Dominici pour les mononucléaires non granulés ne nous paraît pas avoir d'avantages sur celle, beaucoup plus simple, d'Ehrlich. A part la cellule-mère de globulins, que, malgré nos nombreux examens de préparations, nous n'avons jamais rencontrée et que nous croyons une forme artificielle, les cellules décrites par Dominici existent, c'est un fait; mais, si l'on songe que les caractères qui les différencient sont si minimes, que toutes les formes de transition existent; si l'on prend en considération la constatation de Pappenheim suivant laquelle une cellule

jeune est basophile et devient acidophile à mesure qu'elle vieillit, il n'y a pas lieu de subdiviser à un tel point les mononucléaires de la série lymphatique.

Nous adoptons donc la classification d'Ehrlich, à laquelle il faut ajouter le *myélocyte basophile à fines granulations métachromatiques.*

Il nous reste à mentionner la cellule géante, qui se présente sous deux formes : le myéloplaxe ou ostéoclaste à noyaux multiples, et le mégacaryocyte à noyau bourgeonnant. Celui-ci, comme l'a déjà signalé Van der Stricht, peut présenter des aspects divers : noyau bourgeonnant, ou annulaire, pourvu d'une zone protoplasmique abondante ou tellement réduite qu'on croit se trouver en présence d'un noyau nu.

Si le leucocyte et le globule rouge, arrivés à un certain stade de différenciation, se distinguent à première vue, il n'en est pas de même du leucoblaste et de l'érythroblaste. Celui-ci, par le fait qu'il contient de l'hémoglobine, se colore différemment du leucoblaste. Ce caractère suffit-il à les distinguer ? D'après Heinz, l'érythroblaste est toujours pourvu d'hémoglobine. Mais d'autres auteurs, avec Pappenheim, lui reconnaissent un stade de cellule incolore.

C'est ce que nous pouvons confirmer. A ce moment encore, le caractère réfringent, hyalin de son protoplasme et l'aspect compact de son noyau permettent de le distinguer aisément.

Chez la grenouille, nous avons retrouvé, avec un grand nombre d'auteurs, une forme cellulaire spéciale, la cellule fusiforme. Les auteurs ne sont nullement d'accord sur son identité et sur son rôle.

Les uns, avec Hayem, la considèrent comme une étape vers le globule rouge; Neumann voit dans la cellule fibroblastique étirée du sang l'un des aspects que la cellule fusi-

forme peut revêtir, et il la considère également comme un érythroblaste. Eberth et Schimmelbusch y voient le correspondant des plaquettes du sang des mammifères : elles conflueraient en amas autour desquels les globules rouges viendraient se disposer en rosace. Le caractère contradictoire de ces opinions tient, à notre sens, à la confusion commise entre l'érythroblaste et la cellule fusiforme proprement dite. Nous avons eu déjà l'occasion, au cours de ce travail, d'en indiquer plusieurs caractères différentiels qui permettent de les distinguer avec certitude. L'erreur que certains ont pu commettre est due sans doute au nombre si minime d'érythroblastes chez la grenouille normale, de sorte qu'il devient difficile de s'orienter. Il suffit, au contraire, d'examiner une moelle osseuse en hématopoièse pour se rendre compte de la différence. La cellule fusiforme du sang de grenouille est une forme fibroblastique. Est-elle de nature endothéliale? C'est douteux, et rien ne permet de l'affirmer.

Une étude purement histologique nous a permis de ramener les variétés leucocytaires si nombreuses à une série de formes nettement distinctes que nous venons de décrire. Cette classification est-elle autre chose qu'une vue de morphologiste et se justifie-t-elle par les différences de la physiologie des cellules considérées?

Toutes les cellules leucocytaires sont mobilisables; et si, normalement, les mononucléaires lymphoïdes et les polynucléaires myéloïdes pénètrent seuls dans la circulation, cette circonstance est due à la nature des excitants chimiques répandus dans les milieux internes, qui n'impressionnent pas les myélocytes. Ceux-ci, Jolly a pu le démontrer, sont doués d'une certaine mobilité, qui peut être rendue manifeste. Il suffit d'un excitant approprié, tel que le renferme

probablement le sang leucémique (Ehrlich), pour que les myélocytes granulés s'y transportent en masse : leur chimiotaxisme, latent dans les conditions ordinaires, a été éveillé. Engel a signalé l'existence fréquente, dans le sang d'enfants diphtéritiques, de myélocytes neutrophiles. Dans nos expériences, un tel fait ne s'est pas produit.

Au point de vue du chimiotaxisme, une première subdivision s'impose : tandis que les polynucléaires granulés, et spécialement les neutrophiles, sont surtout sensibles aux toxines, les mononucléaires lymphoïdes se laissent attirer par les déchets cellulaires. Comme le démontrèrent Löwit, Demoor, Everard et Massart, Goldscheider et Jacob et un grand nombre d'auteurs, à une hypoleucocytose du début, produite à la suite de l'envahissement de l'organisme par une sécrétion bactérienne, succède une hyperleucocytose d'autant plus intense que la résistance organique est plus grande (J. Demoor); cette hyperleucocytose porte uniquement sur les polynucléaires neutrophiles, facilement constatables dans un grand nombre de maladies infectieuses. Dans d'autres, une éosinophilie hématique se produit; c'est notamment le cas dans nombre d'affections cutanées, et l'une des caractéristiques du phénomène, c'est l'accumulation locale des éosinophiles aux endroits où siège la lésion (Unna). Si donc polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont sensibles à des excitants d'ordre infectieux, leur chimiotaxisme est cependant nettement spécialisé : ce qui le démontre, c'est la disparition pour ainsi dire complète des éosinophiles dans le sang, au moment où les neutrophiles y atteignent le pourcentage le plus élevé, à l'acné de la pneumonie notamment (Stiénon, Türck). A la chute de la température, l'hyperleucocytose neutrophile cesse : aussitôt les éosinophiles reparaissent dans le sang. Une augmentation de la teneur en basophiles a été

observée dans plusieurs cas isolés, sans qu'il soit permis de tirer de ces faits une conclusion formelle.

Jusqu'à présent, on n'a pu déceler un chimiotaxisme aux petits mononucléaires lymphocytes, bien que leur quantité dans le sang soit soumise à des fluctuations. Ehrlich en a conclu qu'ils étaient passivement charriés par les milieux circulants.

A des différences si profondes dans le chimiotaxisme (1) correspondent des aptitudes phagocytaires essentiellement distinctes. Metchnikoff, le premier, posa sur cette base la distinction entre les microphages, petits polynucléaires avides de microbes, et les macrophages, grands mononucléaires englobant les cellules de l'organisme et leurs déchets. Tandis que les premiers déblaient l'économie des éléments étrangers, les seconds la nettoient des cellules vieillies ou mortes, tant dans les maladies chroniques telles que la tuberculose, où ils phagocytent des polynucléaires altérés, qu'à l'époque de la sénilité, où ils s'attaquent aux éléments nobles des tissus (neuronophagie, Metchnikoff). Ce sont ces macrophages qui ont presque uniquement phagocyté les parcelles de jaune d'œuf dans nos expériences. Chez la grenouille, on se rend facilement compte qu'elles immigrent dans la moelle osseuse pour la débarrasser du jaune d'œuf dont elle déborde et dont les polynucléaires ne sauraient venir à bout; chez le lapin, nous avons pu suivre l'activité qu'ils déploient dans le mésentère, où ils se gorgent d'aliment et le transportent au loin, dans les ganglions lymphatiques et dans la rate. C'est là un exemple de plus de la nature du chimiotaxisme des

(1) On a pu, dans ces derniers temps, influencer le chimiotaxisme des leucocytes et le faire dévier quelque peu. Il n'en est pas moins vrai que les grandes subdivisions indiquées subsistent.

macrophages : ils n'atteignent pas des éléments très toxiques, mais se laissent attirer par des substances peu actives, presque neutres pour l'organisme, nuisibles non pas en tant qu'immédiatement dangereuses mais plutôt parce qu'elles sont encombrantes. Par l'inanition, l'insuffisance alimentaire du milieu interne, les mononucléaires s'attaquent aux cellules normales, les globules rouges, de même que dans la sénilité elles détruisent les cellules nerveuses.

Une distinction entre les cellules myéloïdes et lymphoïdes s'impose donc aussi si l'on considère leur chimiotaxisme et leurs propriétés phagocytaires. Les recherches de Denys et Wauters, Metchnikoff, Levaditi ont démontré les rapports génétiques qui existent entre le complément bactériolytique et les microphages d'une part, le complément cytolytique et les macrophages d'autre part.

La distinction entre les leucocytes granulés et non granulés qui se fonde sur des caractères différentiels d'ordre morphologique et physiologique, est d'autant plus légitime, qu'elle correspond, comme nous allons l'indiquer, à une dualité d'origine.

2. — *La genèse des cellules sanguines.*

a. Leurs lieux de formation : structure des organes hématopoiétiques.

L'étude des organes hématopoiétiques démontre la structure profondément différente de la moelle osseuse d'une part, de la rate et des ganglions lymphatiques d'autre part. La rate de la grenouille contient, outre les cellules fusiformes, des mononucléaires de toute taille, autochtones, ainsi que des polynucléaires en petite quantité importés par le sang.

Les globules rouges adultes y sont très abondants; les érythroblastes font défaut. La moelle osseuse renferme, en plus des cellules susnommées, des myélocytes non granulés, des myélocytes éosinophiles, des polynucléaires éosinophiles, et des érythroblastes. Il n'existe pas normalement de cellules géantes.

Chez la souris, la rate, formée avant tout de mononucléaires lymphocytes, renferme des polynucléaires, des globules rouges, et, en outre, des érythroblastes peu nombreux, et des cellules géantes, identiques à celles de la moelle osseuse. Celle-ci se distingue de la rate par l'abondance des leucocytes polynucléaires.

Le lapin possède une rate essentiellement composée de mononucléaires non granulés et de globules rouges. Peu de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles; pas d'érythroblastes ni de cellules géantes. Le ganglion lymphatique a une composition très analogue, si ce n'est la rareté des polynucléaires et des globules rouges. Enfin, la moelle osseuse renferme en outre des érythroblastes, des myélocytes basophiles, pseudo-éosinophiles et éosinophiles, les polynucléaires correspondants et des cellules géantes. Chez aucun de ces animaux nous n'avons trouvé des *Mastzellen*.

Tel est le tableau à l'état normal, et le fait que les organes lymphoïdes, rate et ganglions lymphatiques, sont dépourvus de certaines cellules contenues dans la moelle osseuse fait prévoir la diversité fonctionnelle de ces deux espèces d'organes. Il en est autrement chez les animaux inférieurs : les leucocytes éosinophiles existent chez les vertébrés, les crustacés, les arachnides, les insectes, les oligochètes, les sipunculiens, les lamellibranches et les psorobranches, comme le démontrent les recherches d'histologie com-

parée (Cuénot). La plupart de ces animaux sont pourtant dépourvus d'organes aussi différenciés que ceux des mammifères.

b. FILIATION DES LEUCOCYTES.

Chez ceux-ci, à la spécialisation des organes correspond la spécialisation cellulaire : nous avons démontré, au cours de ce travail, la distinction entre le mononucléaire myéloïde ou myélocyte basophile et le mononucléaire lymphoïde ou lymphocyte. Dans le premier, nous voyons la souche des polynucléaires granulés; dans le second, celle des gros mononucléaires non granulés. En cela, nous sommes partiellement en désaccord avec Ehrlich. D'après lui, les cellules granulées et non granulées ne sont pas seulement originellement distinctes; les leucocytes neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les lymphocytes, les gros mononucléaires représentent tous des espèces différentes les unes des autres. Certains sont allés plus loin : Müller et Rieder n'admettent aucun lien de parenté entre les myélocytes éosinophiles et les polynucléaires correspondants. D'autres auteurs, constatant — chez les mammifères inférieurs l'existence — de l'érythropoièse dans la rate des aplacentaires, vont jusqu'à admettre, non seulement la parenté de tous les globules blancs, mais leur origine commune avec les globules rouges. (Pappenheim.)

Formation des leucocytes granulés des mammifères et des polynucléaires non granulés et éosinophiles de la grenouille.

Voici ce que nos observations nous permettent d'affirmer : le myélocyte basophile du lapin est pourvu de granulations faiblement métachromatiques. Peu à peu ces granulations

changent d'aspect, et, au lieu de posséder une affinité élective pour les couleurs basiques, elles commencent à retenir également le colorant acide. La granulation, arrivée à ce stade, se colore par le mélange triacide en gris violacé. Puis, perdant de plus en plus sa nature basophile, elle s'y teinte franchement en violet rouge par la fuchsine acide. Cette transformation ne se produit pas simultanément chez toutes les granulations d'une cellule : certaines restent en retard dans leur évolution, et c'est là la raison de l'existence de granulations basophiles au sein de leucocytes polynucléaires pseudo-éosinophiles. Nous avons donc pu observer d'une façon très nette, spécialement dans la moelle osseuse de lapins injectés au moyen de jaune d'œuf, la transformation du myélocyte basophile en myélocyte pseudo-éosinophile.

Les myélocytes éosinophiles ne constituent pas davantage une espèce irréductible. Chez la grenouille, l'étude de la moelle osseuse en réaction hématopoiétique nous a montré l'existence de myélocytes non granulés, qui, par transformation du noyau, donnent naissance aux polynucléaires non granulés; par apparition de granulations éosinophiles au sein de leur protoplasme, ils produisent les myélocytes éosinophiles, souche des polynucléaires correspondants.

Chez le lapin, le fait qu'une réaction éosinophile a été obtenue sans qu'il y ait mitose de myélocytes éosinophiles démontre qu'une telle cellule dérive d'une autre forme leucocytaire moins différenciée. Nous avons pu constater chez les myélocytes éosinophiles l'existence des granulations faiblement métachromatiques dont nous venons de parler; celles-ci, chez les formes plus évoluées, se résolvent en un fin liséré basophile séparant entre elles les granulations éosinophiles, puis disparaissent sans laisser de traces. Des formes

de transition entre les granulations basophiles et les éosinophiles n'existent pas, tant au point de vue du volume que de la coloration. De ces faits nous concluons que le myélocyte éosinophile du lapin résulte du myélocyte basophile, non pas par transformation progressive de ses granulations, mais par apparition de granulations nouvelles.

Les myélocytes granulés donnent-ils naissance aux polynucléaires correspondants? Le fait n'est pas douteux, et la plupart des auteurs l'admettent actuellement avec Ehrlich. Les préparations de moelle osseuse de grenouille et de lapin en réaction nous ont montré, mieux qu'une préparation normale, en même temps que les myélocytes, toutes les formes de transition aux polynucléaires.

Formation des leucocytes non granulés mononucléaires (grenouille et mammifères).

La rate et les ganglions lymphatiques des animaux étudiés ont présenté une réaction macrophagique très prononcée, et cela à tel point que, dans certains cas, la moitié environ des mononucléaires étaient devenus macrophages. C'est là une démonstration très probante de l'origine lymphocytaire du gros mononucléaire lymphoïde. Celui-ci peut varier la forme de son noyau, au point de devenir réniforme ou même lobé (Rieder), mais, outre que cet aspect n'est pas identique au noyau polynucléaire, la cellule lymphoïde ne s'est point chargée de granulations. Et cependant, si le fait n'a pas été obtenu, ce n'est pas que les conditions réalisées fussent défavorables pour qu'il se produise : alors que la moelle osseuse présentait, à un moment donné, une réaction pseudo-éosinophile et éosinophile, que la rate et les ganglions lympha-

tiques étaient infiltrés de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles, c'est-à-dire qu'à un appel exagéré de ces cellules correspondait leur hypergenèse, alors même que toutes les circonstances se trouvaient réunies pour qu'une production de cellules granulées au sein des organes lymphoïdes ait lieu, rien de semblable n'a été observé. C'est donc qu'en réalité il existe une distiction profonde, essentielle entre les cellules myéloïdes et lymphoïdes. Si les premières constituent la souche de tous les leucocytes granulés, les secondes sont incapables d'en produire. Cette conception, nous pouvons l'exprimer avec une certitude d'autant plus grande, que les méthodes employées par nous ont permis de suivre pas à pas l'évolution des cellules lymphoïdes en macrophages; de constater, pour la première fois, d'une façon nette pensons-nous, une réaction éosinophile de la moelle osseuse, démontrant la formation des éosinophiles aux dépens du myélocyte basophile; de suivre, mieux qu'on n'avait pu le faire jusqu'à présent, la formation du myélocyte pseudo-éosinophile (correspondant au neutrophile de l'homme et du singe).

Dualité d'origine des leucocytes lymphoïdes et myéloïdes.

Les éléments nouveaux apportés ainsi à l'histoire de l'hématopoïèse complètent les données d'Ehrlich. Il ne considère, en effet, nullement les granulations neutrophiles ou éosinophiles comme partie intégrante de la cellule, comme constituante du protoplasme, puisqu'il voit en elles le produit d'une sécrétion cellulaire spécifique. Ces granulations ont donc dû apparaître, et si, d'après les idées de cet auteur même, on se représente les divers leucocytes à un

stade où ils sont encore dépourvus de granulations, quel est le caractère qui pourrait les différencier? Leurs noyaux sont identiques, leur protoplasme ne présente aucun signe distinctif. Pour admettre qu'ils sont cependant d'une origine dissemblable, que telle cellule identique à telle autre produira des granulations neutrophiles, alors que telle autre deviendra forcément éosinophile, il faudrait croire chez elles à une sorte de prédestination obscure, sans motif comme sans utilité.

Il est exact que les leucocytes granulés adultes sont des cellules nettement spécialisées, possédant une morphologie et une physiologie essentiellement distinctes; il ne s'ensuit pas forcément que leur origine soit multiple. Un fait qui vient à l'appui de notre manière de voir, c'est la rareté des mitoses de leucocytes granulés. Dans nos préparations, les mitoses de pseudo-éosinophiles sont en nombre insignifiant par rapport à la production si considérable de myélocytes de cette nature; il en est de même des cellules éosinophiles, dont les mitoses sont encore plus rares (elles ont été vues par Dekhuyzen; nous en avons constaté également chez la grenouille).

Arnold a décrit des leucocytes à granulations diversement colorées, il conclut à la transmutabilité des granulations les unes en les autres. Ehrlich interpréta au contraire ces figures comme indiquant des stades d'évolution différents d'une même granulation. Dominici produit des dessins très démonstratifs de la formation de granulations neutrophiles au sein d'un protoplasme basophile. Nos résultats viennent à l'appui de cette opinion et la précisent davantage.

Le myélocyte est-il le terme ultime des leucocytes granulés? Suivant Gulland, Dominici, Pappenheim, et parmi

les travaux plus anciens, Uskow, Demoor et Massart, tous les leucocytes ont entre eux des rapports de parenté. A une époque où la technique n'avait pas atteint la précision actuelle, où les conceptions se basaient avant tout sur une étude statique d'un terrain encore peu exploré, la constatation des innombrables formes de transition devait conduire à une telle opinion. Il n'en est plus ainsi aujourd'hui. Nous savons actuellement que le poumon peut emmagasiner et contient même à l'état normal un grand nombre de polynucléaires : barrer la grande circulation, comme l'a fait Marquevitch, ce n'est donc pas isoler un certain nombre de leucocytes hématiques; ce n'est pas écarter les causes d'erreur d'une façon suffisante pour pouvoir affirmer que toute forme nouvelle qui apparaît au cours de l'expérience résulte d'une transformation des leucocytes circulants préexistants. Et si le nombre des lymphocytes qui disparaissent du sang semble expliquer dans son expérience celui des polynucléaires apparus, il n'y a là qu'une coïncidence. Pour qu'une réaction polynucléaire ou neutrophile aussi intense que celle décrite par Marquevitch puisse se produire, il ne suffit pas du milieu hématique, il ne suffit même pas d'une rate ou d'un ganglion lymphatique : c'est dans une moelle seulement qu'une telle transformation peut avoir lieu, et cela non pas en quelques heures de temps, mais après plusieurs jours d'un traitement approprié.

Les recherches de Dominici, tout en démontrant que la série granulée d'une part, la série non granulée d'autre part, ne peuvent se transformer les unes en les autres, admettent, malgré une certaine indécision (1), comme cellule commune

(1) Cp. DOMINICI, *Le ganglion lymphatique*, 1902, p. 21.

aux deux séries le lymphocyte, ou plutôt « il n'est pas un seul des éléments figurés de type défini, appartenant au tissu myéloïde, qui ne puisse présenter une phase d'évolution où il revêt l'aspect d'un mononucléaire à protoplasme homogène et basophile ». Certes, c'est là une idée bien alléchante, et, chez la grenouille, où l'hématopoièse n'atteint pas toute la complexité, la spécificité de celle des mammifères, il n'est pas impossible que le petit mononucléaire puisse, dans certaines conditions, reprendre des fonctions embryonnaires et donner lieu à des leucocytes des différentes variétés. Mais le point important, c'est de déterminer ces conditions. La réaction myéloïde de la rate et, jusqu'à un certain point, du ganglion lymphatique du lapin, obtenue par Dominici au cours de l'anémie expérimentale ou de l'infection typhique prolongée, ne s'est instituée qu'à la longue, et de plus en réponse à des excitants essentiellement pathologiques. De ce fait déjà, une certaine réserve s'impose. Mais, suivant l'opinion d'Ehrlich, les résultats de Dominici peuvent s'expliquer sans avoir recours à son hypothèse, si l'on admet que les cellules myéloïdes constatées dans la rate y ont été transplantées de leur lieu d'origine, la moelle osseuse. Cette explication semble rationnelle : l'organisme, qui manque de cellules granulées, les puise à la source où elles existent déjà, où elles sont prêtes à se former, au lieu de troubler l'évolution des cellules lymphoïdes et de les pousser dans une voie où elles ne se dirigent pas normalement. Cette considération mise à part, l'interprétation d'Ehrlich n'est nullement en désaccord avec les faits avancés par Dominici : ses dessins montrent qu'au début la réaction myéloïde s'installe dans la pulpe splénique, c'est-à-dire dans le territoire vasculaire de la rate. Il est donc très probable que le

sang a charrié vers la rate des myélocytes qui y ont colonisé, de même que dans nos expériences cet organe a été envahi par des leucocytes éosinophiles et neutrophiles adultes. Qu'après le follicule de Malpighi soit envahi lui aussi par les cellules myéloïdes, il n'y a là, semble-t-il, qu'un phénomène de propagation. Sans doute, les moyens d'action mis en œuvre par Dominici ont-ils été assez énergiques pour impressionner jusqu'aux myélocytes, dont le chimiotaxisme normal est si réduit, tandis que l'excitant dont nous nous sommes servi a été insuffisant pour produire cet effet. C'est d'ailleurs dans la pulpe splénique que l'auteur constate des hématies nucléées, alors que le sang en contient également et cela déjà à la troisième ou quatrième heure après l'injection de bacilles d'Eberth. Dominici affirme, il est vrai, n'avoir pas rencontré de cellules myéloïdes en migration dans le sang de l'aorte; mais il ne faut pas oublier que ce serait là un phénomène d'une constatation très délicate, plus aisé à déceler dans les capillaires (Ziegler).

Quant à l'idée de cette transplantation, elle n'a en soi rien d'étrange. Dans la leucémie myéloïde, où la rate devient productrice de cellules granulées, on constate que les myélocytes neutrophiles et éosinophiles passent en masse dans le sang; dès lors, pourquoi ne pas admettre qu'ils s'arrêtent dans la rate, et, en y proliférant, produisent la réaction myéloïde, plutôt que de croire que cet organe forme de toutes pièces des leucocytes granulés aux dépens de lymphocytes?

C'est là encore ce qui se produit dans certains cas de splénomégalie, où « certains foyers montrent une organisation qui se rapproche davantage de celle d'une moelle osseuse hyperplasiée, comme c'est le cas dans la leucémie myélogène et la pseudoleucémie. Ces foyers sont constitués par des

cellules de volume très inégal et d'aspect très différent, et sont parsemés de cellules géantes. Une explication de ce phénomène réside dans la conception suivant laquelle des cellules de la moelle osseuse se sont multipliées dans la rate, après y avoir pénétré par l'intermédiaire du courant sanguin. Cette hypothèse se fonde sur le fait que de telles proliférations cellulaires peuvent se produire aussi dans les ganglions lymphatiques, le foie et le poumon. On peut donc appeler cette augmentation de volume de la rate « splénomégalie myélogène » (1).

La question de la formation des gros mononucléaires ou macrophages est moins controversée. Bien qu'Ehrlich les scinde nettement des lymphocytes, il est généralement admis aujourd'hui que les mononucléaires non granulés forment une série ininterrompue (Jolly, Dominici). C'est ce que confirment avec une grande netteté nos observations : le macrophage dérive du lymphocyte par accroissement cellulaire.

Formation des cellules géantes.

Une forme dont l'étude a été quelque peu délaissée dans ces derniers temps est la cellule géante. Avec Ehrlich, on la considère comme caractéristique de la moelle osseuse : il faut cependant tenir compte qu'elle existe, dans toute sa pureté, dans la rate de souris à l'état normal. Son mode de formation a été diversement décrit. Suivant Van der Stricht, elle résulterait soit du bourgeonnement du noyau d'un mononucléaire avec accroissement protoplasmique, soit de mitoses

(1) ZIEGLER, *Spezielle path. Anat.*, 10e édit., pp. 107-108.

répétées d'une telle cellule sans division protoplasmique, d'après des constatations faites sur des moelles embryonnaires. Chez le lapin adulte, elle peut se produire de la première façon; nous n'avons eu aucun exemple de la seconde. Par contre, dans des moelles de lapin et des rates de souris normales, mais surtout dans des organes d'animaux injectés au moyen de vitellus, alors que le phénomène devient plus apparent, on constate la formation de cellules géantes aux dépens de gros mononucléaires non granulés (1). Un nombre variable de ces cellules fusionnent leur protoplasme; les noyaux restent un temps indépendants, puis se confondent à leur tour, et donnent naissance à un noyau unique, considérable, plus ou moins discoïde et à contour polycyclique, laissant deviner l'origine pluricellulaire. Celle-ci explique pourquoi une plurimitose d'une telle cellule (planche 2, fig. XXII) est si irrégulière. Se produisant au moment où les noyaux ne sont pas encore fusionnés et ne sont pas disposés symétriquement, les figures de division ne se présentent pas dans un ordre fixe les unes par rapport aux autres. S'il est vrai, comme l'affirme Heidenhain, que la cellule géante possède un grand nombre de corpuscules centraux (2), notre hypo-

(1) Parfois les cellules géantes ainsi formées dans la moelle osseuse contiennent quelques granulations basophiles. S'agirait-il de la fusion de myélocytes basophiles?

(2) C'est un point sujet à controverse. Heidenhain obtient, au moyen d'une seule méthode, par une décoloration plus ou moins prononcée, un nombre variable de granulations au sein du protoplasme de la cellule géante. Il reste à rechercher, par des méthodes comparées, s'il s'agit bien là de corpuscules centraux. C'est ce que nos préparations n'ont pas permis d'affirmer.

thèse ne s'en étaie que davantage. Ces faits démontrent en premier lieu que la cellule géante n'est pas une formation propre à la moelle osseuse, et en second lieu que la cellule multinucléée (myéloplaxe, ostéoclaste) n'est qu'un stade vers la cellule géante à noyau bourgeonnant (mégacaryocyte). Nous avons pu suivre également la formation de cellules géantes dans la rate de grenouille injectée au moyen de vitellus, et cela aux dépens des mononucléaires, ainsi que dans le ganglion lymphatique du lapin traité de la même façon. Ici ce sont d'une part les mononucléaires autochtones qui se fusionnent, et, d'autre part, les macrophages qui ont phagocyté au niveau du péritoine, se sont chargés de graisse et constituent ainsi des cellules géantes dont la périphérie est infiltrée de granulations graisseuses. Le stade mégacaryocyte n'a pas été atteint dans ces deux derniers cas, mais si l'on tient compte que le mégacaryocyte revêt le même aspect dans sa forme jeune, il est probable que nous nous trouvons ici devant un phénomène d'ordre similaire qui n'a pas abouti à la formation de la cellule géante typique, pour des raisons d'ordre local (milieu chimique différent). Ce mode de formation de la cellule géante chez l'adulte, aux dépens de mononucléaires, éclaire d'un nouveau jour la production de la cellule géante du tubercule. On sait qu'à ce sujet deux opinions principales sont défendues : suivant Koch, Weigert, Baumgarten, elle dérive d'une cellule unique. Arnold, Borel, Kostenitch et Volkow, Yersin admettent, au contraire, l'origine pluricellulaire. Nos recherches, en montrant la relation étroite qui existe entre la cellule géante normale de la moelle osseuse ou de la rate et celle du tubercule, donnent une certitude de plus à la seconde de ces théories. De même que suivant Metchnikoff et ses élèves le tubercule n'est pas une

organisation spéciale au bacille de Koch, mais peut se retrouver autour de corps inertes retenus dans les tissus, de même on peut considérer la cellule géante qui en est la caractéristique comme une extension pathologique d'un processus normalement limité à une fraction seulement de l'appareil hématopoiétique.

A cette identité de production correspond une similitude fonctionnelle. Dans les deux cas, la cellule géante est une cellule phagocytaire; chez les lapins et les souris injectées elle a englobé souvent des leucocytes polynucléaires ou mononucléaires. Une opinion a été émise, suivant laquelle la cellule géante aurait pour fonction de se transformer en leucocytes par division amitosique (Pugliese); c'est un fait que nous n'avons jamais pu constater et qui va à l'encontre de nos observations.

c. La formation du globule rouge (grenouille, mammifères).

Trois modes de formation ont été attribués au globule rouge : il naîtrait de l'érythroblaste par expulsion nucléaire (Rindfleisch, Van der Stricht, Ehrlich); il en dériverait par destruction intracellulaire du noyau (Neumann, Kölliker, Pappenheim, Ehrlich, Heinz, Engel, Grawitz); il pourrait se former, enfin, par bourgeonnement d'un leucoblaste (Hayem, Retterer, Dominici). Cette dernière opinion a rencontré peu d'adhérents; nous pensons qu'elle se fonde sur la constatation de cellules déformées par la fixation ou fixées à un moment où elles poussaient des prolongements amiboïdes. Quant à l'expulsion nucléaire, elle nous semble douteuse. Il est bien peu admissible, en effet, que le noyau puisse quitter la cellule sans amener la destruction de l'ensemble, sans qu'il y ait

hémoglobinolyse ou hernie du protoplasme à travers l'orifice produit. Il n'y a, d'un tel fait, aucun exemple analogue : dans l'œuf où se produit l'expulsion du globule polaire, ce n'est pas un fragment qui s'exprime à travers la membrane cellulaire, mais c'est à la faveur de la formation d'une membrane séparative que le globule polaire s'élimine.

Certains affirment avoir pu suivre ce processus dans la moelle osseuse (Rindfleisch); mais il s'agissait là d'un organe plongé dans la solution physiologique, et il a été démontré que celle-ci, loin d'être indifférente, exerçait sur les cellules médullaires une influence manifeste (Israel et Pappenheim, Neumann, Heinz).

Chez le mammifère adulte normal, le globule rouge se forme par destruction intracellulaire; c'est le seul mode de production que nos préparations démontrent. On a considéré l'érythrocyte polychromatophile comme une forme de transition entre l'érythroblaste et le globule rouge adulte, résultant de la diffusion dans le corps cellulaire de la substance basophile du noyau détruit; on a invoqué en faveur de cette opinion des résultats expérimentaux (Sabrazès, Bourret et Léger, Escossais, Walker, Schmidt), dont l'interprétation est très délicate, car la nocivité des agents employés (phénylhydrazine, pyrogallol, nitrite de soude, etc.) permet de croire que la polychromatophilie obtenue est d'ordre pathologique. Dans les moelles osseuses en réaction hématopoiétique et le sang de ces animaux nous n'avons pas constaté de polychromatophilie; au contraire, celle-ci a été observée chez des chiens au cours de la soif. C'est là une raison de considérer, avec Ehrlich, la polychromatophilie comme un signe de dégénérescencc du globule rouge.

3. — *La reproduction des leucoblastes et des érythroblastes.*

a. Mode de division.

Suivant les travaux d'Arnold, il y a lieu de considérer quatre modes de division du leucocyte : la mitose, l'amitose, la segmentation et la fragmentation. Löwit admet que les leucoblastes se multiplient par amitose, les érythroblastes par mitose, et il indique même ce caractère comme moyen de différencier ces deux cellules. Flemming, Reinke n'admettent que la division mitosique. C'est aussi notre avis, la fragmentation étant un mode de dégénérescence; elle ne s'observe pas dans des organes hématopoiétiques en bon état.

Dans la moelle osseuse de lapins injectés, il existe des érythroblastes dont le noyau est étranglé en son milieu, ou même se subdivise en trois segments sphériques. Mais une division cellulaire n'a pas lieu. Au contraire, dans les moelles osseuses de chiens soumis à la soif, des amitoses de globules rouges existent. Nous avons pu constater également de rares amitoses leucocytaires dans la rate de grenouilles inanitiées. Ce sont là des cas exceptionnels qui montrent, par les conditions où le fait se produit, qu'il s'agit d'une multiplication dégénérative.

Les érythroblastes et les leucocytes ne sont pas tous susceptibles de mitoser. Les polynucléaires granulés adultes en sont incapables, non pas que leur protoplasme soit trop différencié, car les myélocytes chargés des mêmes granulations mitosent, mais à cause de la forme tourmentée du noyau. L'érythroblaste n'entre en karyokinèse que tant qu'il possède un noyau à structure nettement dessinée, sans début de pycnose, c'est-à-dire tant que la cellule est arrondie chez la grenouille et que le noyau est volumineux chez le mammifère.

L'intégrité du noyau est la seule condition de la mitose : ce qui le confirme, ce sont les mitoses de macrophages remplis de substance phagocytée que nous avons pu observer à mainte reprise dans les organes hématopoiétiques de la grenouille. (Planche 1, fig. IX, n° 3*b*.) La division nucléaire s'engage alors que le protoplasme se trouve en pleine digestion, qu'il est bourré de granulations de jaune d'œuf phagocyté et même quand la pression cellulaire est devenue suffisante pour refouler la figure mitosique à un pôle de la cellule. C'est là un bel exemple de l'indépendance fonctionnelle du protoplasme et du noyau (J. Demoor).

C'est à une anomalie de la mitose que Henneguy rattache la formation du noyau annulaire : il résulterait de la coalescence des anses chromatiques disposées en plaque équatoriale. D'après nos observations, il résulte, chez la grenouille, de l'incurvation du noyau polynucléaire et chez la souris d'une vacuolisation centrale s'étendant vers la périphérie, dans un mononucléaire, analogue à celle que décrit Nemiloff dans la couche lymphoïde du foie des amphibiens.

b. Lieux de cette reproduction. — Rôle du sang.

La reproduction peut-elle se faire dans les milieux circulants? Roehmer admet la possibilité de la division des leucocytes hématiques par mitose ou amitose Mais est-ce là une opinion bien fondée? Le sang d'animaux normaux ne renferme pas de mitoses (1). Et même dans les conditions exceptionnellement favorables où nous nous sommes placé, nous

(1) Bien plus, la moelle osseuse de mammifères normaux en est pour ainsi dire dépourvue. « Je n'ai jamais vu de karyokinèse dans la moelle des os », dit à ce sujet Emelianoff. (*Archives de la Société de biologie de Saint-Pétersbourg*, t. II, 1893, p. 179.)

n'avons jamais constaté de division cellulaire dans le sang. Le fait se comprend aisément : chez l'animal supérieur, c'est aux organes spéciaux que se limite la division cellulaire ; au contraire, les animaux moins évolués, qui possèdent des organes hématopoiétiques moins nombreux ou moins différenciés, présentent des multiplications nombreuses de cellules circulantes. Elles sont fréquentes chez les pulmonés et gastéropodes, les orthoptères, les aranéides, les solifuges, et, parmi les vers, les oligochètes et les hirudinées (Cuénot) dont les organes lymphatiques sont rudimentaires.

Les transformations subies par les cellules hématiques se bornent à une maturation, protoplasmique et nucléaire. Dans les leucocytes pseudo-éosinophiles, les rares granulations basophiles qui s'y trouvaient encore cessent d'exister, et le noyau devient de plus en plus polynucléaire. Mais ce sont là les seules modifications — non dégénératives — subies par les leucocytes. Quant aux globules rouges, ils ne présentent plus de noyau dans le sang. Le milieu hématique ne permet normalement ni une reproduction cellulaire, ni une formation de granulations.

Telles sont les données que nous avons pu recueillir sur l'individualité des cellules sanguines et qui nous permettent d'aborder maintenant la physiologie du système hématopoiétique dans son ensemble et dans chacune de ses parties.

II. — Conclusions relatives a la physiologie de l'appareil hématopoiétique.

1. — *Modifications saisonnières chez la grenouille.*

La grenouille présente une grande variabilité dans la composition de la moelle osseuse suivant l'époque de l'année :

Pendant l'été, la leucopoièse est active ; l'érythropoièse

est nulle en hiver. Plus l'organe examiné est à une phase de régénération intense, et plus, comme de juste, les cellules mononucléaires abondent; au contraire l'état de nutrition est-il inférieur (automne, hiver), et aussitôt les polynucléaires deviennent nombreux. Dans certains cas d'hyponutrition marquée, nous avons vu la moelle osseuse formée en majeure partie de cellules lymphocytaires.

A une hématopoièse abondante correspond la profusion des cellules éosinophiles (jusqu'à 50 % des leucocytes médullaires); leur nombre est au contraire très réduit ($^1/_2$-1 % environ) chez des grenouilles mal nourries. C'est là un point très important pour l'étude de la signification des granulations éosinophiles.

2. — *Modifications survenues au cours de l'inanition; influence d'injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf sur les grenouilles inanitiées.*

Chez des grenouilles inanitiées par un jeûne annuel, la stagnation des organes hématopoiétiques est particulièrement apparente. Les éosinophiles font presque totalement défaut, et d'une façon générale, il y a peu de cellules. La moelle osseuse est devenue gélatineuse, diaphane, exsangue; la rate est réduite à des dimensions très faibles (1^{mm}). Par suite de la mononucléose de la moelle osseuse, les deux organes se distinguent à peine au point de vue de leur composition, n'était l'état de meilleure conservation de la rate. C'est là que le sang est relativement abondant, et les leucocytes mononucléaires s'y mettent à ronger les globules rouges et à s'en nourrir.

A tous les points de vue, nous nous trouvons ici en présence d'organes en dégénérescence sénile. Au point de vue

macroscopique d'abord, la moelle osseuse gélatineuse présente des analogies avec celle des vieillards (Ziegler); il en est de même au point de vue microscopique : rareté des cellules, absence de cellules éosinophiles et d'hématopoièse; abondance des formes de repos (mononucléaires et très peu de myélocytes). Nous pouvons rapprocher l'érythrophagie observée ici de la neuronoplagie (Metchnikoff) et d'une façon générale, de l'attaque des éléments nobles des tissus par les leucocytes dans la sénilité (id.).

Il a donc suffi, pour obtenir cette transformation, d'une hyponutrition prolongée. Et une hypernutrition subséquente a pu, en grande partie, l'effacer. Par des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf, l'érythrophagie a cessé, un épanouissement cellulaire s'est produit, une hématopoièse, faible il est vrai, a apparu et le nombre d'éosinophiles a augmenté. Sur le terrain où nous nous sommes placé, la disette organique a abouti à la sénilité, et celle-ci a cédé à l'hypernutrition.

C'est là un signe de l'adaptabilité des organes hématopoiétiques aux besoins. Combien celle-ci est profonde, manifeste jusque dans ses moindres détails, c'est ce que nos expériences sur l'injection intrapéritonéale de jaune d'œuf ont permis de constater.

Les réactions observées ont été de deux ordres : les unes, inflammatoires; les autres, hématopoiétiques.

3. — *Réactions obtenues, chez des animaux normaux, par les injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf.*

a. INFLAMMATION ASEPTIQUE ET PHAGOCYTOSE.

Le passage dans les milieux circulants de parcelles de jaune d'œuf, ainsi que son apparition dans les organes

hématopoiétiques de la grenouille, ont provoqué une véritable inflammation aseptique, un afflux de mononucléaires. Chez cet animal on peut suivre, à travers les préparations, les transformations du jaune d'œuf dans les liquides interstitiels; cela devient difficile chez les mammifères, où le sang en est si rapidement déblayé que nous ne l'y avons pas décelé. Cependant, un afflux leucocytaire vers les organes lymphoïdes existe : chez la souris, la rate s'infiltre en abondance de mononucléaires qui font pour ainsi dire déborder son tissu lymphoïde dans la pulpe splénique; la rate de lapin présente également un accroissement des corpuscules de Malpighi, mais, tandis que chez la souris le sang circulant dans la pulpe disparaît presque complètement, chez le lapin il y a abondance de polynucléaires pseudo-éosinophiles et éosinophiles. Ce fait se rapproche des observations sur la leucocytose digestive (Pohl, v. Limbeck, Kischensky), caractérisée notamment par l'apparition de leucocytes éosinophiles dans les organes lymphoïdes. Les ganglions lymphatiques du lapin s'infiltrent de macrophages qui sont allés phagocyter le jaune d'œuf dans le mésentère ou l'épiploon et viennent, par leur confluence, constituer dans le ganglion des cellules géantes.

b. HÉMATOPOIÈSE.

La réaction hématopoiétique a consisté, chez la grenouille, en une apparition abondante de myélocytes et de leurs mitoses dans la moelle osseuse, ainsi qu'en la formation de leucocytes éosinophiles aux dépens de myélocytes non granulés, éosinophilie d'autant plus marquée que l'état de nutrition de l'animal était meilleur, comme l'indique le tableau des poids. L'érythropoièse produite au cours des injections de jaune

d'œuf a permis de tracer la filiation complète du globule rouge. Dans la rate, l'activité a été moindre : pas de formation d'érythrocytes ou de polynucléaires; peu de mitoses. Les mononucléaires ont subi la transformation macrophagique par augmentation du protoplasme, consécutive à la phagocytose abondante. Il y a eu formation de cellules géantes multinucléées par confluence de macrophages.

La souris, animal si fragile, a supporté des injections journellement répétées de quantités proportionnellement plus fortes que celles injectées aux grenouilles. Sa moelle osseuse a peu réagi; la rate, au contraire, s'est trouvée en pleine hématopoièse, portant sur les petits et les gros mononucléaires. L'activité a été telle, qu'après une semaine environ de traitement, la rate, dont le sang a presque totalement disparu, ne présente plus ni tissu lymphoïde ni pulpe; comme un ganglion lymphatique turgescent, elle n'est plus constituée que par une multitude de mononucléaires entassés pêle-mêle, parmi lesquels les macrophages sont devenus très abondants par transformation des lymphocytes. Il y a un vrai retour à l'état embryonnaire.

La formation des cellules géantes est plus considérable que dans la rate normale. Malgré l'existence d'érythroblastes, l'érythropoièse est nulle.

Par contre, la rate du lapin est restée presque passive. Tout ce qu'on y relève en fait d'hématopoièse, c'est une réaction macrophagique. Le ganglion lymphatique du même animal décèle une activité beaucoup plus grande, qui se manifeste par la grande abondance de mitoses, la production considérable de macrophages et la fusion de ces macrophages en cellules géantes autochtones. Mais là ne s'est pas bornée l'action de l'émulsion de jaune d'œuf : à des endroits

du mésentère où normalement existe un faible amas lymphoïde sans structure ganglionnaire nette, de vrais ganglions se sont formés, de volume considérable (1 à 1cm5 de diamètre), et cela par accumulation de leucocytes mononucléaires et par leur prolifération. La moelle osseuse a réagi elle aussi par une hématopoièse considérable, mais d'ordre tout différent : augmentation, par mitose, des myélocytes basophiles; réaction pseudo-éosinophile considérable par transformation de ces myélocytes; réaction éosinophile, plus ou moins intense suivant l'état de nutrition par un mécanisme analogue; peu de modifications dans la formation des cellules géantes et dans l'érythropoièse.

Ces variations ont eu leur retentissement dans le sang des divers animaux en expérience : il s'est produit une hyperleucocytose parfois tellement marquée (lapin) qu'elle simulait une leucémie. Ce qui distingue jusqu'à un certain point ces phénomènes de ceux de l'infection, c'est qu'ici ils n'ont pas exclusivement porté sur telle ou telle espèce de leucocytes.

c. De ces expériences résulte la spécificité fonctionnelle des organes lymphoïdes et myéloïdes.

A travers la diversité réactionnelle des animaux étudiés, un fait apparaît constant : *c'est la séparation qui s'impose entre les organes lymphoïdes, rate et ganglions lymphatiques, et la moelle osseuse.*

La rate, de par sa structure, est comme le ganglion lymphatique de la circulation sanguine. C'est elle qui se charge de l'érythrolyse (abondance du pigment sanguin; érythrophagie chez la grenouille inanitiée); c'est là aussi que viennent échouer les éléments étrangers introduits dans la circulation

(jaune d'œuf, grenouille), causant, comme conséquences secondaires, la réaction macrophagique et l'hématopoïèse. La rate n'est pas la source des macrophages, des cellules actives dans l'infection; et si, dans un grand nombre de maladies infectieuses, elle constitue le champ de bataille entre l'organisme et son envahisseur, ce fait est dû précisément à ce qu'elle filtre le sang et le débarrasse des produits anormaux, d'où attraction en masse des polynucléaires. Conformément d'ailleurs à sa faiblesse hématopoiétique normale, la rate est avant tout un organe digestif. Et si, chez des animaux moins évolués, où la spécialisation est moindre (grenouille, souris), une production cellulaire existe d'une façon constante, celle-ci, minime, se limite aux leucocytes mononucléaires non granulés et n'apparaît intense qu'à la suite d'une infiltration provenant du ganglion lymphatique.

Tout autre est le rôle de la moelle osseuse, productrice des leucocytes granulés et des globules rouges. La moelle osseuse occupe une situation qui lui permet admirablement de prospérer (nutrition par déchets de l'ostéogenèse?); elle est protégée, beaucoup mieux que la rate, contre l'apport d'éléments nuisibles tout en pouvant se laisser facilement impressionner par eux et répondre à leurs excitations. La moelle osseuse, par sa situation autant que par ses ressources nutritives, est par excellence l'endroit d'une maturation, d'une formation cellulaires, et c'est d'elle que dépend la défense de l'organisme pendant les infections.

Le ganglion lymphatique est constitué par une accumulation de mononucléaires sur la voie lymphatique. Son architecture est plus ou moins accusée; son volume est variable et sa plasticité est telle que ces caractères restent subordonnés aux besoins de la nutrition. Plus que la rate, le ganglion

lymphatique est le lieu d'origine des mononucléaires non granulés.

Notre étude a donc permis de délimiter nettement la sphère d'action des différents territoires hématopoiétiques. Mais ici une question se pose : les deux formes-souches leucocytaires ne présentent-elles aucun rapport de parenté? Nous avons pu recueillir à ce sujet quelques indications.

d. EXISTE-T-IL UN RAPPORT DE PARENTÉ ENTRE LES DEUX FORMES-SOUCHES LEUCOCYTAIRES ET LA CELLULE CONJONCTIVE CHEZ L'ADULTE ?

On représente généralement le leucoblaste, myélocyte principalement, et aussi parfois l'érythroblaste, comme une cellule polygonale. C'est encore sous cette forme qu'Ehrlich dessine le myélocyte granulé, quand il a passé dans le sang. Nous avons, d'autre part, pu constater que les myélocytes basophiles de la moelle osseuse du lapin affectaient — le fait est surtout visible sur des coupes — une forme anguleuse. Disséminés irrégulièrement à travers l'organe normal, ils se disposent en séries plus régulières chez l'animal en réaction hématopoiétique. Même des cellules en mitose avaient conservé cet aspect polygonal. C'est une indication en faveur de la nature des myélocytes, qui seraient une sorte d'épithélium médullaire d'origine mésodermique, comme celui des glandes génitales. Une idée analogue avait déjà été exprimée par Jolly; elle acquiert par ces observations plus de vraisemblance. Un fait intéressant à cet égard, c'est que dans des moelles osseuses suractives, où les cellules graisseuses ont considérablement diminué en nombre et où les leucocytes se sont multipliés, par suite de la congestion vasculaire qui tasse davantage le tissu, il apparaît une disposition très nette

en travées épithélioïdes anastomosées les unes aux autres. L'aspect est très ressemblant à celui du tissu médullaire d'une capsule surrénale. Peut-être l'analogie entre la moelle osseuse et la glande génitale est-elle plus profonde qu'il ne paraît : il y a peu de temps, un travail de Schönfeld venait démontrer l'existence, dans le testicule, de cellules indifférentes, susceptibles de former des cellules de Sertoli ou de soutènement et des spermatogonies. Il en est peut-être de même dans la moelle osseuse : un coup d'œil jeté sur une coupe de cet organe, chez le mammifère montre les nombreux stades de transition entre les cellules conjonctives entrant dans la constitution de la charpente médullaire et les mononucléaires non granulés (1). La position même, le voisinage immédiat de ces deux espèces de cellules, notamment dans les moelles en réaction, plaide en faveur de cette conception, sans toutefois en prouver la véracité.

Dans l'épiploon infiltré de macrophages, au cours du traitement par le jaune d'œuf, nous avons constaté également des mitoses de cellules étoilées fixes et des stades de transition aux mononucléaires.

Chez la grenouille spécialement, l'existence de la cellule fusiforme est significative : nous avons eu l'occasion de signaler qu'elle se rapproche de plusieurs formes leucocytaires; elle varie d'ailleurs elle-même d'aspect. Il semble qu'il suffise au mononucléaire non granulé de prendre une

(1) Voici l'opinion, un peu absolue, de Dominici à ce sujet : « Les macrophages sont à vrai dire des cellules conjonctives mobilisées, et, réciproquement, on pourrait considérer les cellules conjonctives comme des macrophages fixes. » *Le ganglion lymphatique*, p. 16.

forme polygonale ou allongée pour constituer une cellule fusiforme. D'autre part, celle-ci a une analogie frappante avec la cellule étirée, fibroblastique du sang, en même temps qu'elle se rapproche beaucoup de celle qui occupe la trame du tissu splénique. Les cellules fusiformes sont surtout fréquentes dans les organes hématopoiétiques et notamment dans la moelle osseuse de grenouilles dont l'hématopoièse est presque éteinte. Il est possible dès lors de considérer ces cellules fusiformes comme des formes de repos des leucocytes, qui se sont blottis en toute sécurité dans les organes hématopoiétiques, et qui, à la moindre alerte, reprennent la forme migratrice, sphérique, qui est l'indice même de leur activité. Cette interprétation a pour elle d'autant plus de chances de vérité, que nous n'avons pu observer aucune mitose de cellule fusiforme, ces cellules étant très rares dans les moelles osseuses en réaction hématopoiétique.

4. — *Mode d'apparition et signification des granulations leucocytaires.*

Un dernier point reste à examiner : c'est la signification des granulations leucocytaires. Nos recherches ont fourni à ce sujet, croyons-nous, des éléments précis.

Nous n'insisterons pas sur l'opinion d'Altmann, suivant laquelle il faut considérer toutes granulations cellulaires d'une façon générale comme des bioblastes contribuant à l'oxygénation de la cellule. C'est là une pure hypothèse, une vue de l'esprit que les faits n'ont pas vérifiée.

Ehrlich a compris différemment le rôle des granulations leucocytaires : d'après lui, elles constituent des produits de

sécrétion destinés à être déversés au dehors; « ce serait là une fonction des plus importante des leucocytes polynucléaires ».

Si cette hypothèse était fondée, il y aurait lieu de comparer le leucocyte granulé à la cellule galactogène ou à la cellule pancréatique. Et de fait, il n'est pas rare de constater dans des moelles osseuses ou le sang, surtout chez la grenouille, des leucocytes éosinophiles éclatés, ayant disséminé ainsi leurs granulations encore intactes.

Certains, avec Kanthack, ont cru voir en elles le substratum des ferments solubles leucocytaires. Mais une telle opinion est difficilement soutenable depuis qu'il est démontré que les macrophages, non granulés, ont un pouvoir digestif marqué, notamment sur les globules rouges (Tarassewitch).

Malheureusement, l'imperfection des méthodes histochimiques n'a pas permis de définir la nature des granulations. Tout au plus pouvons-nous admettre comme probable la nature vitelline de la granulation éosinophile, comme l'a signalé Van der Stricht. En effet, les inclusions de jaune d'œuf se teintent presque de même par la safranine et d'un rouge un peu plus pâle par l'éosine et le triacide. Cantacuzène, par l'injection de parenchyme hépatique dans le péritoine, obtint dans les leucocytes des enclaves qui se coloraient comme la granulation éosinophile; de même, Mesnil, par la phagocytose de bactéries. Ces faits plaident en faveur de la nature albumineuse de cette granulation.

Peut-être faut-il considérer la granulation pseudo-éosinophile comme l'aboutissant naturel de l'évolution du protoplasme myélocytaire, puisqu'elle se forme par transformation de la granulation basophile métachromatique. Et, en effet, malgré le rôle spécialement utile des microphages neutro-

philes ou pseudo-éosinophiles dans l'infection, les injections de jaune d'œuf ont abouti régulièrement à une pseudo-éosinophilie : au point de vue téléologique, en effet, cela semble une réaction déplacée, tandis qu'elle a sa raison d'être dans les expériences de Roger et Josué qui agissaient sur la moelle osseuse par des substances bactériennes.

La granulation éosinophile, au contraire, se forme dans le protoplasme indépendamment de la granulation métachromatique. Elle ne résulte pas directement, comme Mesnil l'a cru, d'une phagocytose. Il est facile, en effet, dans nos expériences, de dissocier celle-ci de la formation des granulations éosinophiles : alors que les granulations de jaune d'œuf, des macrophages de grenouille primitivement très semblables aux éosinophiles, perdent progressivement en affinité acide et se transforment en graisse, dans d'autres cellules, myélocytes, apparaissent des granulations éosinophiles augmentant de volume au fur et à mesure que le noyau subit une maturation. Cette formation de leucocytes éosinophiles, abondante normalement dans les moelles en pleine hématopoïèse, s'exagère surtout chez les grenouilles dont l'état de nutrition s'est notablement amélioré par les injections de jaune d'œuf. Il en est de même chez le lapin où la réaction éosinophile a aussi été obtenue. Faut-il rapprocher ces données des recherches cliniques qui ont démontré qu'au cours des maladies infectieuses, la chute de la température coïncidait avec la réapparition des éosinophiles dans le sang? Dans certains cas même, comme la fièvre typhoïde, il y a à ce moment leucocytose éosinophile (Neusser, Canon).

Les granulations du type des *Mastzellen* sont très rares chez les mammifères normaux, aussi bien dans le sang que dans les organes hématopoïétiques, mais apparaîtraient en

abondance dans le tissu inflammatoire lors d'états morbides. Metchnikoff a émis l'idée que ces granulations ont peut-être une relation avec les déchets de la nutrition dont les leucocytes débarrassent l'organisme. Dans nos préparations, les *Mastzellen* sont absentes. Nous nous croyons donc autorisé à conclure qu'il s'agit là d'*une forme pathologique qui ne doit pas figurer dans le cadre des leucocytes normaux*. Son apparition indique que le terrain est morbide, d'une façon générale ou locale (1).

Au contraire, *les granulations éosinophiles apparaissent alors que l'animal est dans un excellent état de nutrition, tant à l'état normal que dans les conditions expérimentales. Ce fait nous permet de conclure que le leucocyte éosinophile est une cellule chargée de réserves.* C'est elle qui constitue en réalité la vraie *Mastzelle* (2).

---

(1) Bien que ce soit là un point forcément laissé de côté dans notre recherche, il est cependant permis de formuler à ce sujet une hypothèse, que certains faits rendent très vraisemblable : dans du sang leucémique, nous avons constaté l'existence d'une série de stades de transition entre un myélocyte à granulations basophiles et la *Mastzelle*. Il n'est donc nullement impossible que la *Mastzelle* dérive du myélocyte basophile par persistance et développement des granulations basophiles qui augmenteraient de volume, au lieu de se transformer, et cela à cause d'une viciation du milieu, qui l'empêcherait de fournir les matériaux nécessaires à l'évolution normale des granulations. C'est un point actuellement à l'étude.

(2) Nous ne terminerons pas ce travail sans indiquer les éléments nouveaux qu'il apporte à la connaissance de la leucémie

La réplétion cellulaire et la formation abondante de cellules géantes dans le ganglion lymphatique lui donnent, à s'y méprendre, l'aspect d'un organe atteint de sarcome myéloïde (voir dessin). Le volume de la rate s'est considérablement accru au cours de nos expériences, et cela dans

III. — Vue d'ensemble.

Le globule rouge a une origine distincte du globule blanc. Il dérive de l'érythroblaste, cellule primitivement dépourvue d'hémoglobine, qui se multiplie par division mitosique, sauf les cas de multiplication dégénérative par amitose (expériences sur la soif). Par accroissement inégal du protoplasme et pycnose du noyau, il devient le globule rouge de la gre-

---

des proportions telles que l'organe a atteint, chez la grenouille aussi bien que chez le lapin, quatre à six fois la grandeur normale. Enfin le sang s'est surchargé en leucocytes.

Toutes ces modifications si profondes ont été obtenues par une alimentation exagérée, une digestion suractive et prolongée, sans intervention parasitaire. Y aurait-il là une indication concernant l'étiologie de la leucémie?

Le diagnostic entre la leucémie splénique et myéloïde se fait d'après l'existence ou non dans le sang de myélocytes neutrophiles, éosinophiles et à granulations de *Mastzellen*. Or nous avons montré que les mononucléaires, dépourvus d'une de ces trois espèces de granulations, étaient de deux ordres : les uns non granulés, appartiennent à la série lymphoïde; les autres, myélocytes à fines granulations basophiles faiblement métachromatiques, font partie de la série myéloïde. Il s'ensuit qu'une leucémie caractérisée par la rareté des myélocytes neutrophiles et éosinophiles n'est pas forcément d'origine lymphoïde. Et, de fait, l'examen d'un sang leucémique nous a montré que les mononucléaires y étaient en majorité des myélocytes basophiles. Le rapport des leucocytes aux globules rouges y est de 1 : 10; c'est donc précisément dans une leucémie très prononcée que les myélocytes basophiles abondent dans le sang. Peut-être faut-il en conclure que l'appel des leucocytes est tellement intense qu'il ne permet pas leur maturation et attire ainsi dans le sang des myélocytes non évolués. Ces recherches seront précisées ultérieurement.

nouille; par karyolyse il constitue l'érythrocyte du mammifère (souris, lapin, chien).

Les leucocytes se subdivisent en deux séries, cellules lymphoïdes et cellules myéloïdes.

Les globules blancs lymphoïdes, mononucléaires non granulés, diffèrent par leur volume; leur forme originelle commune est le petit mononucléaire lymphoïde à noyau sphérique et liséré protoplasmique peu développé, qui devient en grandissant le gros mononucléaire ou macrophage. Une réaction macrophagique très intense s'est dessinée dans les organes lymphoïdes (rate de grenouille, de souris, de lapin; ganglion lymphatique de lapin) par les injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf, qui ont accentué la multiplication des mononucléaires non granulés de grenouille, de souris et de lapin et ont ramené la rate de souris à un aspect embryonnaire. Petits et grands mononucléaires se multiplient par division indirecte (grenouille, souris, lapin).

Les globules blancs myéloïdes, constitués dans leurs formes adultes par les polynucléaires non granulés et éosinophiles de la grenouille, pseudo-éosinophiles (ou neutrophiles) et éosinophiles des mammifères, ont leur souche dans une cellule mononucléaire, le myélocyte, légèrement différente suivant l'animal considéré.

Chez la grenouille, le *myélocyte* est une cellule de volume un peu supérieur aux polynucléaires. Son protoplasme, légèrement basophile, est dépourvu de granulations, et son noyau sphérique est constitué par une fine charpente chromatique, formée d'un filament contourné sur lui-même, elle présente aux points nodaux des nucléoles chromatiques et contient à son centre un nucléole plasmatique. Cette

cellule se multiplie par division mitosique et donne lieu soit au polynucléaire non granulé par transformation du noyau, soit au myélocyte éosinophile. Une fois devenu polynucléaire, le globule blanc ne mitose plus.

Le myélocyte du lapin est une cellule mononucléaire, à noyau peu chromatique et à protoplasme fortement basophile, chargé d'un nombre variable de *fines granulations basophiles métachromatiques*. Après division karyokinétique, le noyau prend peu à peu la forme polynucléaire et devient soit polynucléaire pseudo-éosinophile, par modification de l'affinité colorante des granulations basophiles, soit polynucléaire éosinophile, par dissolution progressive des granulations basophiles et apparition de granulations nouvelles. Comme chez la grenouille, le leucocyte polynucléaire est incapable de mitoser, alors que les myélocytes pseudo-éosinophiles et éosinophiles peuvent se multiplier par karyokinèse.

La formation de telle ou telle espèce de granulation n'est pas fortuite : la production de leucocytes éosinophiles est corrélative à un bon état de nutrition. Cette production se fait en grande quantité chez la grenouille pendant la période d'été ; une réaction éosinophile de la moelle osseuse a été obtenue expérimentalement au moyen du gavage par des injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf (grenouille, lapin).

Les leucocytes mononucléaires, en fusionnant, en nombre plus ou moins grand, leurs protoplasmes constituent la cellule géante multinucléée ou myéloplaxe (rate de souris, moelle osseuse de lapin ; ganglion lymphatique de lapin et rate de grenouille injectés au moyen de jaune d'œuf). Celle-ci peut multiplier le nombre de ses noyaux par plurimitose.

Par confluence ultérieure des noyaux s'organise la cellule géante mégacaryocyte (rate de souris, moelle osseuse de lapin).

Tels sont les éléments nouveaux apportés à la connaissance des cellules hématiques, éléments dont l'importance pratique n'échappera pas au point de vue de l'étude des maladies du sang et de ses organes formateurs.

Mais ce n'est pas là, croyons-nous, l'unique intérêt de ce travail. Il a été possible d'imprimer aux organes hématopoiétiques telle orientation désirée, tout en les maintenant sur le terrain de la physiologie. Notre méthode d'expérimentation a permis d'assister à l'éclosion des formes-souches des cellules sanguines, de suivre pas à pas toutes les phases de leur multiplication, les changements de forme de leur noyau, la différenciation de leur protoplasme, la naissance et les transformations de leurs granulations. Ces recherches ont ainsi constitué une contribution à l'étude de la dynamique cellulaire.

Ce travail a été fait à l'Institut de physiologie (laboratoire de M. Demoor). Que MM. les professeurs Demoor et Heger, dont les bienveillants et savants conseils nous ont été d'un grand secours, reçoivent ici l'expression de notre vive reconnaissance. Nous tenons à associer à ces remerciements M. le Dr Bordet, qui a bien voulu s'intéresser à nos recherches.

Octobre 1901-décembre 1903.

Travail présenté
à la Société royale des sciences médicales et naturelles
en séance du 1er février 1904.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALTMANN, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. 1894.

2. ARNOLD, Betrachtungen über Kerne und Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarks. (*Virchow's Archiv*, Bd XCIII und XCVII.)

3. ARNOLD, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. (*Ibid.*, Bd CXL. 1895.)

4. BAUMGARTEN, Ueber Tuberkel und Tuberkulose. (*Zeitschrift für klinische Medicin*, Bd XI. 1885.)

5. BAUMGARTEN, Experimentelle Lungenphtysie. (*Wiener klinische Wochenschrift*. 1901.)

6. BENDA, *Verhandlungen der physischen Gesellschaft in Berlin*. 1896.

7. BORDET, BORDET et GENGOU, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1892 et suivantes.

8. BOREL, Tuberculose pulmonaire expérimentale. (*Annales de l'Institut Pasteur*. 1893.)

9. CANON, Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blut Gesunder und Kranker. (*Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1892.)

10. CANTACUZÈNE, Recherches sur le mode de résorption des cellules hépatiques. (*Annales de l'Institut Pasteur*. 1902.)

11. CORNIL, Congrès international de Paris. Section anatomo-pathologique. 1900.

12. CUÉNOT, Études sur le sang et les ganglions lymphatiques dans la série animale. (*Archives de zoologie expérimentale*. 1885.)

13. DEKHUYZEN, Ueber Mitosen in frei im Bindegewebe gelegenen Leukocyten. (*Anatomischer Anzeiger*. 1891.)

14. DEMOOR (J.), Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule. (*Archives de biologie*, t. XII. 1894.)

15. DEMOOR (J.), La leucocytose dans les maladies infectieuses. (*Journal de la Société royale des sciences médicales et naturelles de Bruxelles.* 1895.)

16. DEMOOR (J.), La signification et le mécanisme de la leucocytose dans les maladies infectieuses. (*Journal médical de Bruxelles.* 1897.)

17. DENYS, Rapport sur l'adénie et la leucémie. Lille, 1899.

18. DOMINICI, Structure de la rate normale. (*Archives de médecine expérimentale.* 1900.)

19. DOMINICI, Histologie de la rate au cours des états infectieux. (*Ibid.*)

20. DOMINICI, Histologie de la rate à l'état normal et pathologique. (*Ibid.*, 1901.)

21. DOMINICI, Système hématopoiétique des mammifères. (*Ibid.* 1901.)

22. DOMINICI, Le ganglion lymphatique. 1902.

23. EBERTH und SCHIMMELBUSCH, Die Thrombose beim Kaltblüter. (*Virchow's Archiv,* Bd CXLVIII. 1897.)

24. EMELIANOFF, Sur le rôle de la rate au point de vue de la composition morphologique du sang et sur l'influence de l'extirpation de cet organe sur la moelle. (*Archives des sciences biologiques de l'Institut impérial de médecine expérimentale de Saint-Pétersbourg,* t. II. 1893.)

25. ENGEL, Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. (*Archiv für mikroskopische Anatomie,* Bd XLII. 1893.)

26. EHRLICH, Farbenanalytische Untersuchungen, I. Theil 1891.

27. EHRLICH, Schlussbetrachtungen zur Leukämie, in *Nothnagel, Spez. Pathologie und Therapie.* 1901.

28. EHRLICH und LAZARUS, Die Anaemie. (*Ibid.* 1898.)

29. ESCOSSAIS, Contribution à l'étude pharmacodynamique et hématologique de l'hydroquinone, du pyrogallol et du nitrite de soude. 1902.

30. EVERARD et DEMOOR (J.), Les modifications des globules blancs dans les maladies infectieuses. (*Annales de la Société des sciences médicales et naturelles de Bruxelles.* 1892.)

31. Everard (C.), Demoor (J.) et Massart (J.), Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et dans l'immunisation. (*Annales de l'Institut Pasteur*. 1893.)

32. Flemming, Ueber Teilung und Kernformen der Leukocyten und über deren Attraktionsphären. (*Archiv für mikroskopische Anatomie*, Bd XXXVII. 1891.)

33. Gaupp-Ecker, Anatomie des Frosches. 1899 et 1901.

34. Goldscheider und Jacob, Ueber die Variationen der Leukocytose. (*Zeitschrift für klinische Medicin*, Bd XXV. 1894.)

35. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 2. Ausgabe. 1902.

36. Gruber, Rapport présenté au Congrès d'hygiène. Section de bactériologie. Bruxelles, 1903.

37. Gulland, On the granular leucocytes. (*Journal of Physiology*, vol. XIX. 1896.)

38. Hayem, Du sang et de ses altérations pathologiques. 1889.

39. Heidenhain, Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern- und Zellprotoplasma. (*Archiv für mikroskopische Anatomie*, Bd XLIII.)

40. Heinz, Ueber Blutdegeneration und Regeneration. (*Ziegler's Beiträge*. 1901.)

41. Henneguy, La Cellule. 1897.

42. Hirschfeld, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. (*Thèse*. Berlin, 1897.)

43. Israël und Pappenheim, Ueber die Entkernung der Säugetiererythroblasten. (*Virchow's Archiv*, Bd CXLIII.)

44. Jolly, L'évolution des cellules sanguines comparée à l'évolution et à la différenciation des cellules épithéliales. (*C. R. de la Société de biologie*. 1902.)

45. Jolly, Mouvements des lymphocytes. (*Archives de médecine expérimentale*. 1903.)

46. Kanthack and Hankin, *Proceedings of the Cambridge phil. Society*. 1892.

47. KISCHENSKY, Fettresorption im Darmrohr. (*Ziegler's Beiträge.* 1902.)

48. KOCH, Die Aetiologie der Tuberkulose. (*Berliner klinische Wochenschrift.* 1882.)

49. KÖLLIKER, Lehrbuch der Histologie. 6. Auflage.

50. KOSTENITCH et VOLKOW, *Archives de médecine expérimentale,* 1892.

51. LEVADITI, Sur les hémolysines cellulaires. (*Annales de l'Institut Pasteur.* 1903.)

52. VON LIMBECK, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Ausgabe. 1896.

53. LÖWIT, Die Anordnung und Neubildung der Leukoblasten und Erythroblasten in den blutbildenden Organen. (*Archiv für mikroskopische Anatomie,* Bd XXXVIII.)

54. MARQUEVITCH, Modifications morphologiques des globules blancs au sein des vaisseaux sanguins. (*Archives des sciences biologiques de l'Institut impérial de médecine expérimentale de Saint-Pétersbourg,* t. III. 1895.)

55. MASSART (J.) et BORDET (CH.), Recherches sur l'irritabilité des leucocytes. (*Journal royal de médecine chirurgicale et pharmaceutique de Bruxelles.* Février 1890.)

56. MASSLOW, Einige Bemerkungen zur Morphologie und Entwickelung der Blutelemente. (*Archiv für mikroskopische Anatomie,* Bd LI.)

57. METCHNIKOFF, L'inflammation. 1892.

58. METCHNIKOFF, L'immunité. 1901.

59. MÜLLER und RIEDER, Ueber Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen im circulierenden Blute des Menschen. (*Archiv für klinische Medicin,* Bd XLVIII.)

60. NEMILOFF, Zur Frage der amitotischen Kernteilung bei Wirbeltieren. (*Anatomischer Anzeiger.* 1903.)

61. NEUSSER, Klinisch-hämatologische Mitteilungen. (*Wiener klinische Wochenschrift.* 1892.)

62. NEUMANN, Ueber Entwickelung roter Blutkörperchen in neugebildetem Knochenmark. (*Virchow's Archiv,* Bd CXIX. 1890.)

63. Neumann, Hämatologische Studien. (*Ibid.*, Bd CXLIII. 1896.)

64. Pappenheim, Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des rothen Knochenmarks einiger Säugetiere. (*Ibid.*, Bd CLVII. 1899.)

65. Pernice und Scagliosi, Ueber die Wirkung der Wasserentziehung auf Thiere. (*Ibid.*, Bd CXXXIX. 1895.)

66. Pfeffer, Untersuchungen aus dem botanischen Institut zu Tübingen. Bd I und II.

67. Pohl, *Archiv für experimentelle Pathologie*, Bd XXV.

68. Pugliese, Ueber die physiologische Rolle der Riesenzellen. (*Fortschritte der Medicin*, Bd XV. 1897.)

69. Reinke (F.), Grundzüge der allgemeinen Anatomie. 1901.

70. Retterer, Ganglion lymphatique. (*C. R. de la Société de biologie.* 1902.)

71. Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. 1893.

72. Roger et Josué, La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. 1899.

73. Sabrazès, Bourret et Léger, Granulations basophiles des hématies dans l'intoxication saturnine du cobaye. (*Procès-verbaux de la Société linéenne.* Bordeaux, 1900.)

74. Schmidt, Ein Beitrag zur Frage der Blutregeneration. (*Münchener medicinische Wochenschrift.* 1903.)

75. Schönfeld, *Archives de biologie.* 1903.

76. Stiénon, Recherches sur la leucocytose dans la pneumonie. (*Annales de la Société des sciences.* 1898.)

77. Stiénon, De la leucocytose dans les maladies infectieuses. (*Ibid.* 1896.)

78. Türck, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infektionskrankheiten. 1898.

79. Unna, *Monatshefte für praktische Dermatologie.* Bd XVIII. 1894.

80. USKOW et SÉLINOW, *Archives des sciences biologiques de l'Institut impérial de médecine expérimentale de Saint-Péters-bourg*, t. V. 1897.

81. WALKER, A comparative study of the so-called polychromatophilous degeneration of the red blood-corpuscles. (*The Journal of the Boston Society*. 1899.)

82. WAUTERS, *Archives de médecine expérimentale*. 1898.

83. YERSIN, Étude sur le développement du tub. exp. (*Annales de l'Institut Pasteur*. 1888)

84. ZIEGLER, Spezielle pathologische Anatomie. 10. Ausgabe. 1902. — Ergänzungsheft : VON KAHLDEN, Technik der histologischen Untersuchung. 6. Auflage. 1900.

EXPLICATION DES PLANCHES.

Planche 1.

Grenouille (*).

FIGURE I. — *Moelle osseuse de grenouille rousse fraîche autopsiée en mars.* Peu de cellules. Prédominance des leucocytes mononucléaires non granulés. Quelques myélocytes (*a*). Éosinophiles rares. Les grandes vacuoles correspondent à de la graisse dissoute par le fixateur. Alcool-éther. Hématoxyline-éosine. Fort grossissement.

FIGURE II. — *Moelle osseuse de grenouille rousse fraîche autopsiée en août.* Abondance des cellules, graisse en quantité moindre. Peu de globules rouges (*a*). Les myélocytes ne sont pas nombreux dans cette préparation (*b*); ils ont subi pour la plupart la transformation polynucléaire (*c*). Grand nombre d'éosinophiles (*d*). Même mode de préparation; même grossissement.

FIGURE III. — *Rate de grenouille inanitiée. a* et *a'*, cellules fusiformes. *a'* est la forme hématique. Altération des globules rouges (*b*) dont certains (*c*) sont rongés par des mononucléaires (*d*). Fixation au liquide de Herrmann. Safranine-picro-indigo-carmin. Fort grossissement.

FIGURE IV. — *La cellule fusiforme et ses formes de transition au mononucléaire non granulé.* Rate de grenouille (janvier). Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE V. — *Moelle osseuse de grenouille en réaction hématopoiétique (injection intrapéritonéale d'émulsion de jaune d'œuf).* Grenouille n° 5.

(*) Toutes les préparations de grenouille représentées ici sont des frottis en lamelles.

La leucopoièse et l'éosinophilie prédominent. Abondance de myélocytes (*a*). Lymphocytes (*b*); polynucléaires (*c*); gros mononucléaires lymphatiques (*d*), avec enclaves de vitellus (*e*); myélocytes éosinophiles (*f*); éosinophiles adultes (*g*); érythroblates (*h*); mitoses de myélocytes (*i*).

Remarquer le volume considérable des cellules, notamment de celles qui ont phagocyté (*e*) et qui sont au stade de digestion; les taches grisâtres correspondent à du vitellus en voie de dissolution et de transformation, tandis que les boules rouges représentent du jaune d'œuf non encore altéré. Toutes les mitoses ne montrent pas avec une netteté égale la figure achromatique.

Le fond de la préparation est chargé de vitellus (*k*). Celui-ci prend une coloration légèrement plus faible et moins massive que la chromatine. Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE VI. — *Moelle osseuse de grenouille en réaction hématopoiétique (injections intrapéritonéales d'émulsion de jaune d'œuf).* Grenouille n° 4. Ici le fond a été totalement nettoyé du jaune d'œuf. Les myélocytes (*a*), moins nombreux, sont plus petits, s'acheminant davantage vers le polynucléaire. *b*, *b'* sont différentes formes de mononucléaires lymphatiques qui ont phagocyté et dont le protoplasme digère les enclaves; cellules fusiformes (*c*); érythropoièse abondante, permettant de suivre la filiation du globule rouge, depuis l'érythroblaste originel (*d*) jusqu'à la forme adulte (*g*); *e*, *f*, stades de formation du globule rouge.

La figure permet de se rendre compte de la différence entre une mitose d'érythroblaste (*d*) et de leucoblaste (*a'*). Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE VII. — *Rate de grenouille injectée* (grenouille n° 4). La phagocytose y atteint son apogée. Aux dépens des lymphocytes (*a*) se constituent les macrophages (*b*, *c'*), dont la plupart sont bourrés de vitellus phagocyté (*c*, *d*). Formation de cellules géantes par confluence des macrophages (*e*). Les globules rouges (*f*) sont abondants. Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE VIII. — *Évolution du globule rouge.* (Moelle osseuse.)

1, érythroblaste sphérique à protoplasme hyalin.

2-9, mitoses d'érythroblastes.

10-13, formation du globule rouge adulte (13), par accroissement protoplasmique, formation d'hémoglobine et pycnose du noyau.

Grenouille n° 4. Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE IX. — *Leucocytes lymphoïdes* (rate de grenouille) : 1, 2, mitoses de petits mononucléaires (fixation au liquide de Herrmann, hématoxyline au fer. Immersion).

3*b*. La mitose d'un mononucléaire en pleine phagocytose. La figure chromatique est irrégulière (peloton), sans doute à cause de la pression intérieure. La décoloration des enclaves vitellines indique leur digestion progressive.

4-10 transformations subies par les cellules qui ont phagocyté du vitellus : ou bien la digestion se fait soit sans (3*a*), soit avec confluence en boules (5) du jaune d'œuf, le noyau étant refoulé à la périphérie et présentant des encoches qui correspondent au contenu de la cellule (4 et 5); ou bien la cellule se vacuolise (6); ou bien encore elle se charge de granulations graisseuses par transformation partielle (8), puis totale (7) es enclaves vitellines. Dans ces deux derniers cas, la cellule peut mourir et se désagréger (10). (Safranine-picro-indigo-carmin. Immersion.)

11, 12, 13, mêmes stades, dans des préparations fixées à l'alcool absolu et colorées au triacide, montrant la différence avec des cellules éosinophiles. (Cp. fig. XI, 9 et 10.)

FIGURE X. — *Filiation des leucocytes myéloïdes. Évolution du myélocyte non granulé.* (Moelle osseuse en réaction par injections de vitellus. Herrmann. Safranine-picro-indigo-carmin. Immersion.)

1, le myélocyte non granulé, souche des polynucléaires.

2-15, les différentes phases de sa mitose. La figure achromatique n'est pas toujours visible. Au n° 9, la lithographie a rendu la figure achromatique avec une netteté exagérée. L'évolution ultérieure est la suivante :

Ou bien A. 16-23, *maturation du myélocyte non granulé sans apparition de granulations.* Le noyau se rappetisse, se retire à un pôle de la cellule en devenant plus ou moins hémisphérique (16); sous cette forme, la mitose

est encore possible (17); puis, la lobulation augmente en même temps que le nucléole plasmatique disparaît et la structure devient plus grossière (18, 19), tout en permettant la division indirecte (20). Les formes suivantes (21, 22) ne peuvent plus mitoser. La lobulation est parfois plus profonde, au point de dissocier le noyau en plusieurs fragments appendus au corpuscule central par quelques filaments achromatiques (23). Le polynucléaire peut subir une transformation ultérieure :

24-28, formation du noyau annulaire, par incurvation des extrémités du noyau (24), et leur fusion progressive (25-28). C'est dans ces cellules surtout que le corpuscule central est facilement mis en relief.

Ou bien B. FIGURE XI 1-10. — *Formation du leucocyte éosinophile aux dépens du myélocyte non granulé.* Apparition des granulations éosinophiles (2); leur accroissement en nombre et en volume (3-8) en même temps que la transformation du noyau (6-8). Même mode de préparation. Immersion.

9, 10, les mêmes, fixation à l'alcool absolu et coloration au triacide.

FIGURE XII. — *Filiation des leucocytes lymphoïdes.* (Rate de grenouille.)

1-4, formation du gros mononucléaire. Herrmann. Safranine-picro-indigo-carmin. Immersion.

Planche 2.

Souris.

FIGURE XIII. — *Rate de souris normale.* Délimitation nette entre les corpuscules de Malpighi et la pulpe par le lacis vasculaire. Liqueur de Flemming. Safranine-picro-indigo-carmin. Faible grossissement.

FIGURE XIV. — *Rate de souris injectée* (souris n° 1). On devine à peine la structure normale, par les différences de densité du tissu. Fusion des follicules et de la pulpe; absence de sang. Même mode de préparation. Même grossissement.

FIGURE XV. — *Rate de souris normale.* Frottis. Mononucléaires plus (*a*) et moins (*a'*) chromatiques, de petite taille. Leucocytes à noyau réniforme (*b*) et polynucléaires (*c*), ceux-ci pourvus d'appendices en massue. Abondance de globules rouges (*d*). Même mode de préparation. Fort grossissement.

FIGURE XVI. — *Rate de souris injectée.* Frottis (souris nº 1).
Petits mononucléaires (*a*), et leurs différentes formes de transition au gros mononucléaire macrophage (*f*). Accroissement du protoplasme (*b*, *c*), en même temps qu'augmentation de volume du noyau (*d*, *e*, *f*). Mitoses des mêmes mononucléaires (*g*). Leucocytes polynucléaires (*i*) et annulaires (*h*). Globules rouges rares. Même mode de préparation. Même grossissement.

FIGURE XVII. — *Évolution du leucocyte lymphoïde de la souris.* (Rate.)
1-6. Plusieurs phases de la mitose des mononucléaires.
7, 8. Gros mononucléaires macrophages; 9, 10, mitoses de ces cellules.
11. Leucocyte annulaire en mitose. Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE XVIII. — *Formation de la cellule géante dans la rate de souris.* Accumulation de mononucléaires (1), qui fusionnent leur protoplasme et s'isolent du milieu environnant (2, 3); groupement des noyaux en amas (4, 5), accollement des uns aux autres (6), puis confluence en un noyau polycylique (7) de façon à constituer la cellule géante typique. Les mononucléaires qui la forment ne sont pas tous identiques (petits et grands); par la suite, ils acquièrent une structure identique. Liqueur de Flemming. Safranine-picro-indigo-carmin et Heidenhain. Immersion.

Lapin.

FIGURE XIX. — B. *Ganglion lymphatique développé dans le mésentère d'un lapin, sous l'influence des injections de jaune d'œuf* (lapin nº 6). Les dimensions du même à l'état normal sont indiquées en A. La capsule est épaissie (*a*) et délimite par endroits des lobules (*b*). La disposition en follicules et en sinus est méconnaissable. Immigration de macrophages

graisseux (*c*) qui confluent en cellules géantes (*d*). Formation de cellules géantes autochtones. Liqueur de Flemming. Safranine-picro-indigo-carmin. Fort grossissement.

Figure XX. — *Moelle osseuse de lapin en réaction hématopoiétique, sous l'influence d'injections répétées d'émulsion de jaune d'œuf* (épiphyse, lapin nº 3). Disposition en travées épithélioïdes (*a*), par suite de la turgescence vasculaire (*b*) et de la rareté des cellules graisseuses (*c*). Même mode de préparation.

Figure XXI. — *Moelle osseuse de lapin normal* (épiphyse). Le tissu médullaire (*a*) est parsemé d'un grand nombre de vacuoles graisseuses dont la dimension est considérable (*b*, *b'*). La graisse n'a été dessinée que dans un coin de la préparation (*b*).

Ces deux figures sont dessinées à la même échelle (faible grossissement).

Figure XXII. — *Plurimitose d'une cellule géante,* dans la moelle osseuse épiphysaire du lapin nº 4. Coupe. Remarquer l'irrégularité de la disposition des figures mitosiques, qui s'enchevêtrent et se superposent les unes aux autres. Sublimé-formol. Hématoxyline-Éosine. Immersion.

Planche 3.

Lapin (suite).

Figure XXIII. — *Moelle osseuse épiphysaire en réaction hématopoiétique sous l'influence des injections de vitellus.* Lapin nº 4. Frottis. Alcool absolu. Triacide. Immersion.

Les myélocytes basophiles ne se distinguent pas avec netteté des mononucléaires non granulés, par ce mode de coloration.

Lymphocytes (*a*), gros mononucléaires (*b*).

Myélocytes pseudo-éosinophiles à différents stades de leur formation (*c*, *d*, *e*) et de leur maturation (*f*, *g*) aboutissant au polynucléaire pseudo-éosinophile (*h*)

Myélocytes éosinophiles (*i*).

Érythroblastes (*k*) et globules rouges adultes (*l*).

Les mitoses ne sont pas mises en relief par la fixation à l'alcool absolu; elles existent très nombreuses dans les préparations au Flemming. On constate ici avec netteté la réaction pseudo-éosinophile et éosinophile.

FIGURE XXIV. — *Sinus sous-capsulaire du ganglion lymphatique représenté planche 2. figure XIX.* Immersion.

Endroit *c*. Lapin nº 6. Coupe.

Sinus (*b*) compris entre la capsule (*a*) infiltrée de graisse et contenant des cellules graisseuses et un follicule (*c*) dont on aperçoit la limite inférieure.

On voit tous les stades de formation de la cellule géante. Certaines ont englobé des mononucléaires (*d*).

FIGURE XXV. — *Grand épiploon de lapin injecté au moyen de vitellus.* Lapin nº 3. Coupe. Les cellules endothéliales sont en partie chargées de granulations graisseuses (*a*), ainsi que les cellules fixes (*b*). Infiltration par des mononucléaires (*c*) et quelques polynucléaires (*d*). Beaucoup de mononucléaires de grande taille ou macrophages sont chargés de graisse (*e*). Nombreuses formes de transition entre les cellules fixes et les cellules mobiles (*f*). Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE XXVI. — *Moelle osseuse épiphysaire.* Lapin nº 4. Même préparation que celle de la figure XXIII, mais colorée au bleu polychrome d'Unna. Immersion.

Myélocytes basophiles (*a*); d'autres sont très peu pourvus de granulations métachromatiques (*b*), présentent un protoplasme faiblement basophile. Ce sont des myélocytes dont les granulations subissent la transformation pseudo-éosinophile; de telles granulations apparaissent comme de fines vacuoles incolores, détail que la lithographie a peu rendu.

Mononucléaires non granulés (*c*).

Leucocytes éosinophiles (*d*); dans les interstices entre les granulations

éosinophiles (grandes vacuoles) persistent des granulations métachromatiques.

Érythoblastes (*e*).

La comparaison entre cette figure et la figure XXIII montre que les granulations métachromatiques sont beaucoup moins abondantes que les pseudo-éosinophiles. D'autre part, les granulations métachromatiques existent très nombreuses dans une moelle osseuse normale (fig. XXVI), non en réaction pseudo-éosinophile ou éosinophile.

FIGURE XXVII. — *Moelle osseuse épiphysaire de lapin normal.* Même mode de préparation. Immersion.

Myélocytes basophiles à différents stades de leur évolution : les uns à protoplasme fortement basophile, ne contenant que peu de fines granulations métachromatiques (*a*), d'autres dont le protoplasme se colore moins intensément et se constelle de granulations métachromatiques (*b*). L'un d'eux est en mitose (*c*). Les granulations métachromatiques persistent encore dans les polynucléaires incomplètement mûris (*d*).

Érythroblastes dépourvus d'hémoglobine (*e*) et globules rouges abondants (*f*).

FIGURE XXVIII. — *Mitose de cellule fixe, survenue au moment où les enclaves de vitellus phagocyté se sont transformées en graisse.* Épiploon. Lapin nº 3. Préparation de la figure XXV. Immersion.

FIGURE XXIX. — *b. Cellule géante* de taille colossale, dans un sinus sous-capsulaire de ganglion lymphatique du mésentère (lapin injecté nº 3). Cette figure montre nettement l'origine pluricellulaire; il y a eu phagocytose d'autres cellules géantes de taille moindre, dont l'une est totalement graisseuse, ainsi qu'englobement de leucocytes mononucléaires. Coupe. Même mode de préparation. Immersion.

d. Cellule géante autochtone, formée dans une travée folliculaire du même ganglion. Coupe. Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE XXX. — Moelle osseuse épiphysaire, lapin nº 3 (cp. fig. XX).

a. Formation de la cellule géante par fusion des gros mononucléaires.

b. Cellule géante à un stade plus avancé.

c. Formation de la cellule graisseuse aux dépens d'un macrophage.

Même mode de préparation. Immersion.

FIGURE XXXI. — *Filiation des leucocytes myéloïdes; évolution du myélocyte basophile à fines granulations métachromatiques.* Frottis de moelle osseuse. Alcool absolu. Fig. 1-11, 5*a* et 6*a*. Éosine bleu, 5*b*-7*b*, bleu polychrome. Immersion.

1, le myélocyte basophile, grande cellule plus ou moins polygonale, à protoplasme fortement basophile et granuleux, pourvu de quelques fines granulations métachromatiques. Ces granulations augmentent en nombre (2, 3, 4) en même temps que le protoplasme perd de son affinité basique. L'évolution ultérieure est la formation soit du polynucléaire pseudo-éosinophile, soit du polynucléaire éosinophile.

A. 5-11, *formation du myélocyte, puis du polynucléaire pseudo-éosinophiles.* Les granulations changent peu à peu d'affinité. Elles se teignent moins fortement par le bleu de méthylène, et virent légèrement au rose. A certains endroits de la cellule, les granulations prennent franchement l'éosine (5), elles sont devenues pseudo-éosinophiles. Les granulations pseudo-éosinophiles augmentent en nombre (6) sur un fond de moins en moins basophile (7, 8), en même temps que la cellule diminue de volume et que le noyau prend progressivement la forme polynucléaire (9, 10). Les granulations métachromatiques sont de plus en plus rares, jusqu'à disparaître finalement (11).

Les formes 6-8 constituent des myélocytes pseudo-éosinophiles; 9-10 sont des formes de transition; 11 est un polynucléaire.

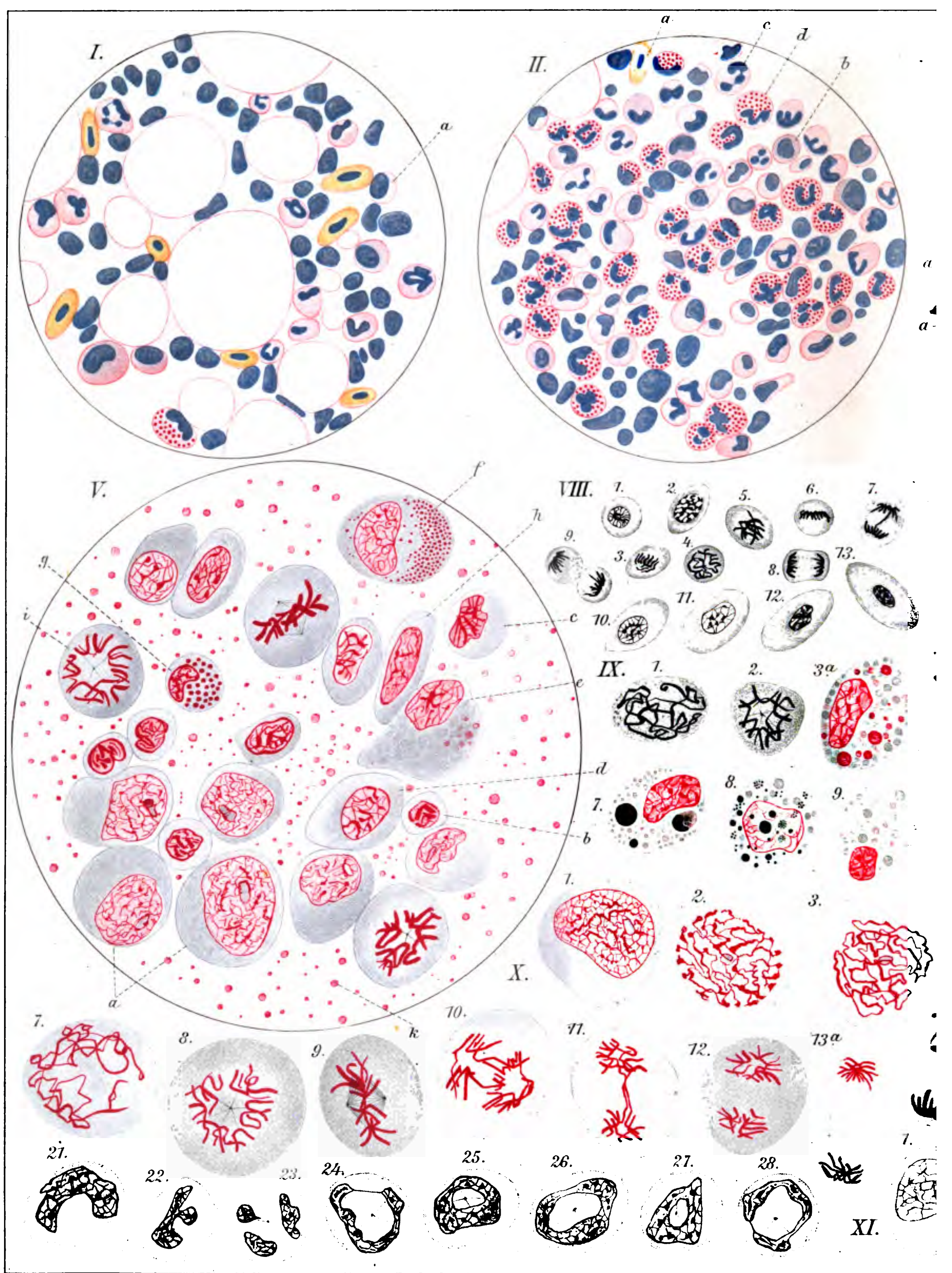
B. 5*a*-7*b*, *formation du myélocyte, puis du polynucléaire éosinophiles.* Les granulations éosinophiles apparaissent dans le myélocyte basophile, distinctes dès le début des granulations métachromatiques (5*a*) qui disparaissent ultérieurement (6*a*). Leur mode de disparition est nettement démontré par la coloration au bleu polychrome (5*b*-7*b*). Celle-ci permet de constater que les fines granulations métachromatiques, abondantes tout d'abord dans le myélocyte éosinophile où elles occupent les interstices entre les granulations éosinophiles (5*b*), diminuent ensuite en nombre

(6*b*) pour se dissoudre finalement en laissant, comme trace, un liséré pourpré délimitant par places les granulations éosinophiles (7*b*).

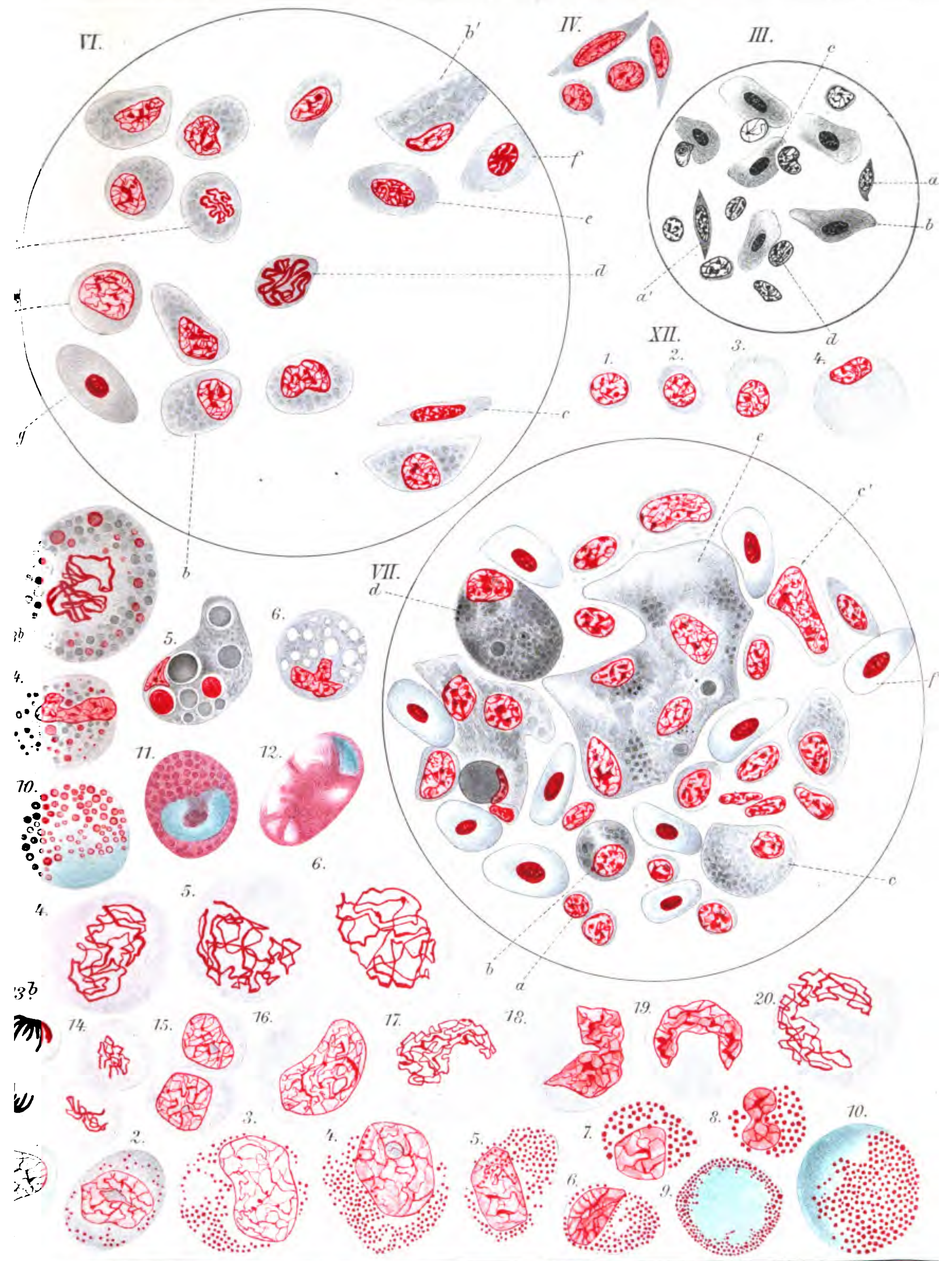
La forme du noyau se distingue parfois difficilement dans les leucocytes éosinophiles de mammifères traités par les méthodes hématologiques, comme on peut s'en convaincre ici. La fixation cytologique le met au contraire nettement en relief.

FIGURE XXXII. — *Évolution du leucocyte lymphoïde.* Frottis de rate. Alcool absolu. Éosine bleu. Immersion.

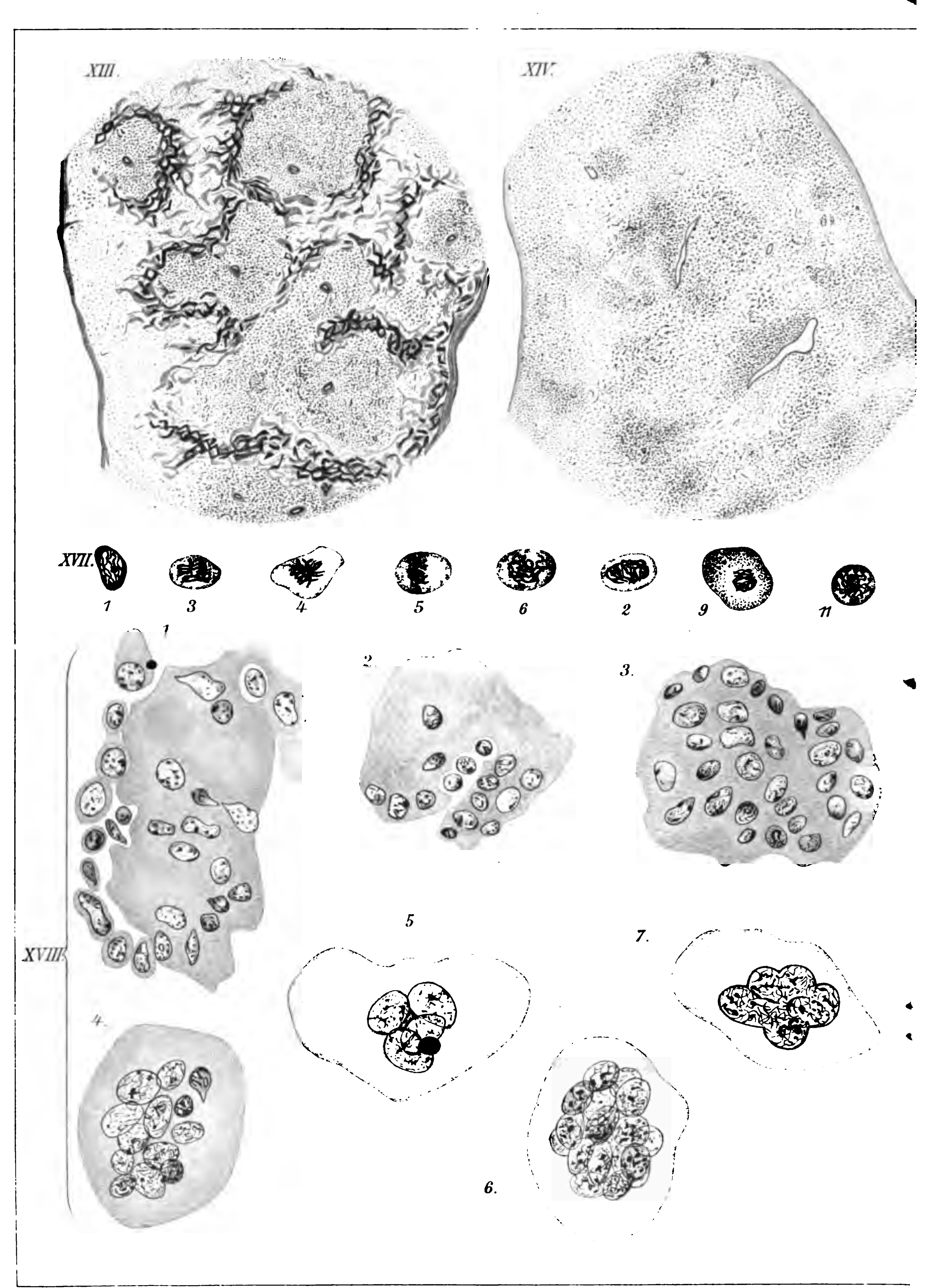
Le lymphocyte (1) s'entoure d'une zone protoplasmique plus abondante (2), plus nettement basophile (3), et, en augmentant de volume, constitue le macrophage (4).



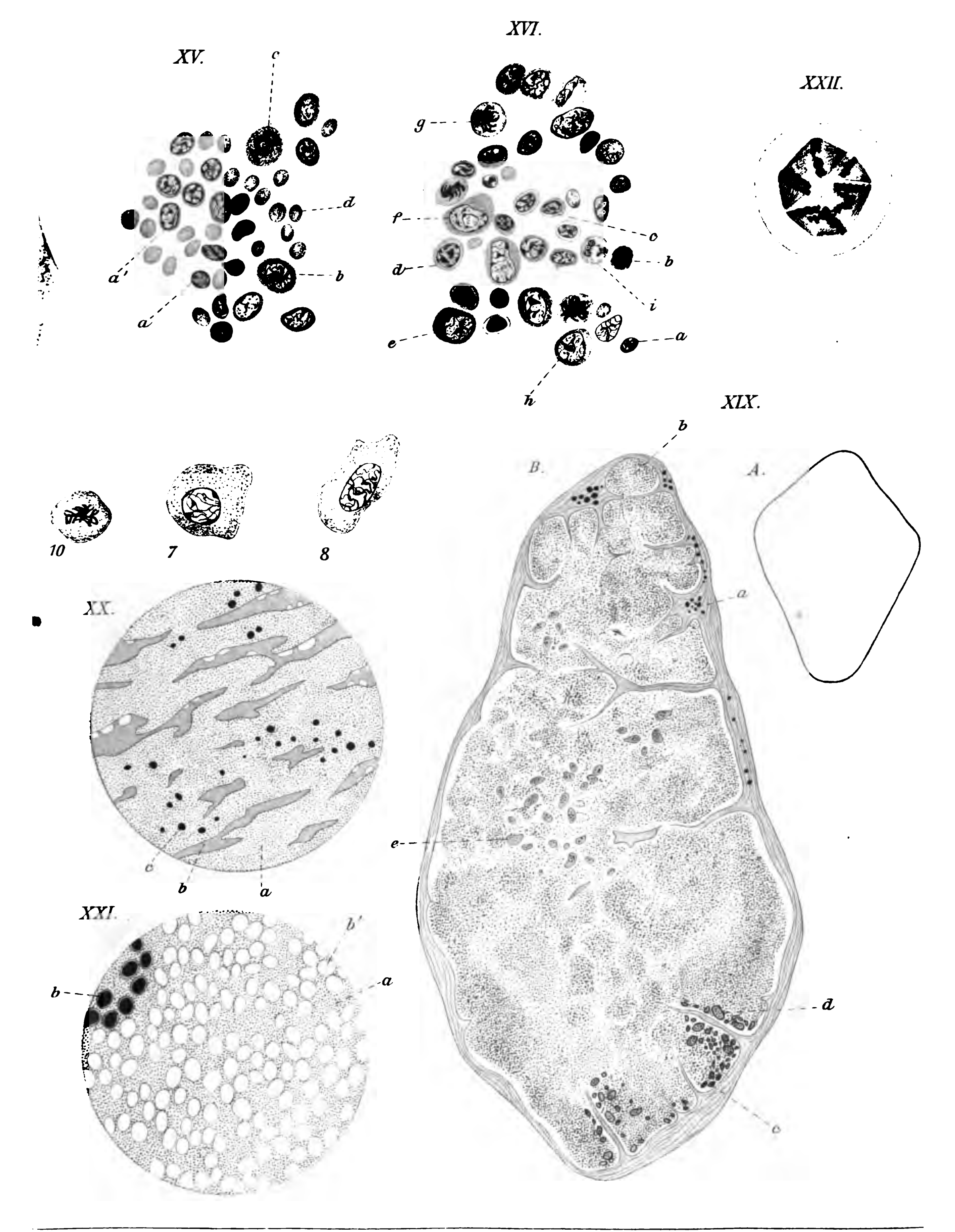
R. Blumenthal ad nat. del.

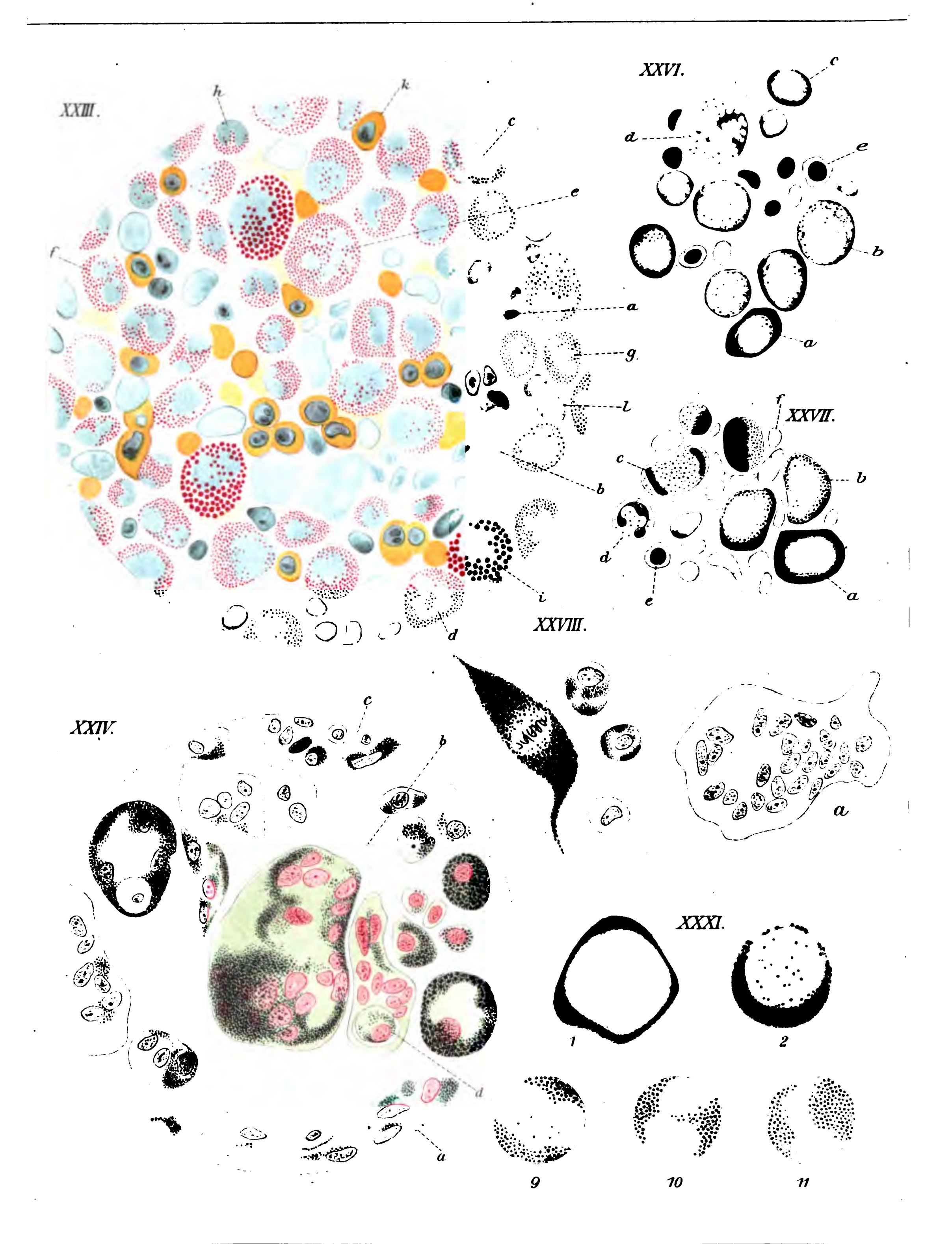


Lith Anst.v.E. A. Funke, Leipzig



R. Blumenthal ad nat del.


XV.
c
d
b
a'
a
XVI.
g
f
d
e
c
b
i
a
h
XXII.
XIX.
b
B.
A.
a
e
d
c
10
7
8
XX.
c
b
a
XXI.
b'
a
b



R. Blumenthal ad nat del.

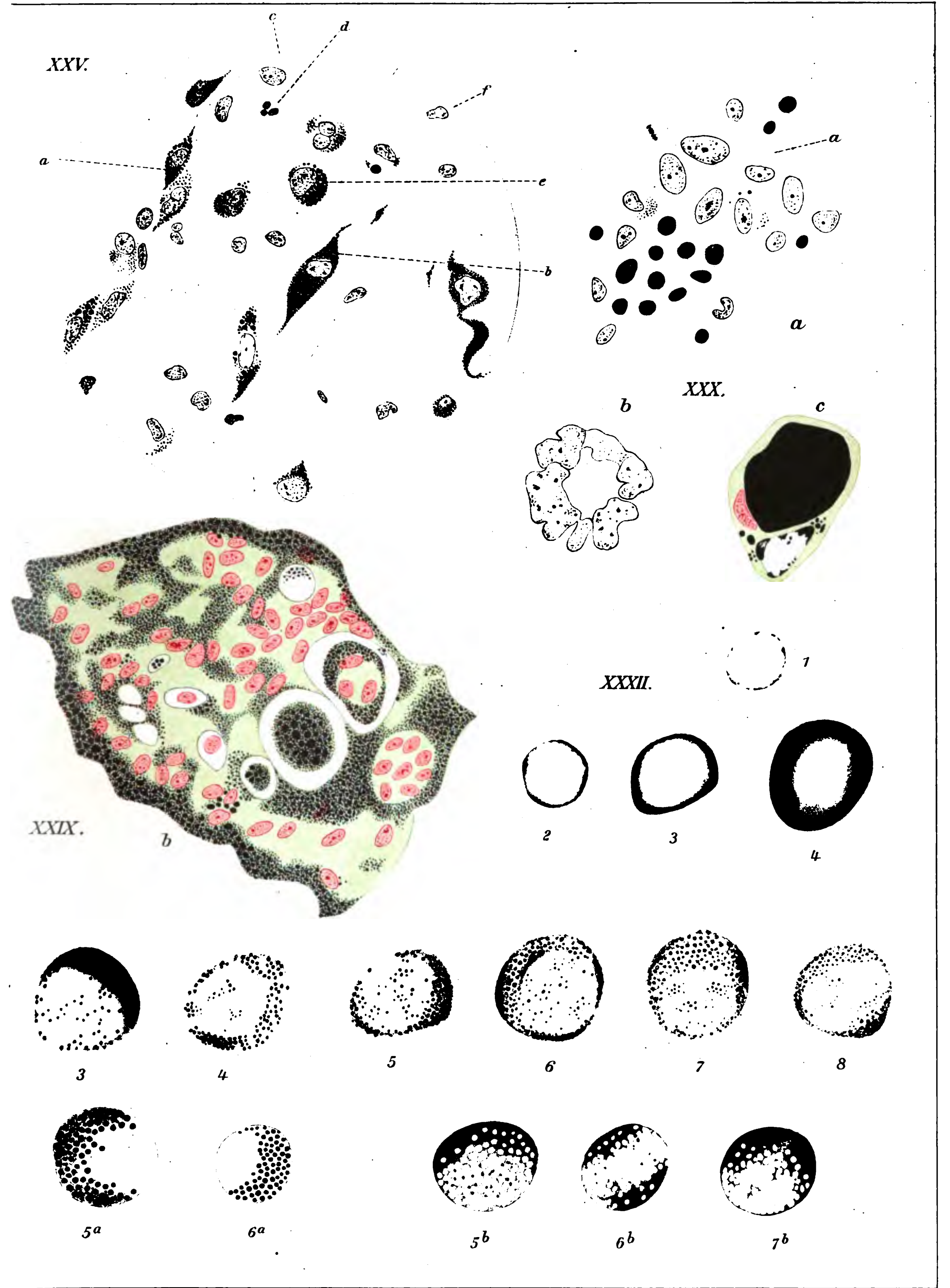

XXV.
a
b
c
d
e
f
XXX.
a
b
c
XXIX.
b
XXXII.
1
2
3
4
3
4
5
6
7
8
5a
6a
5b
6b
7b

TABLE DES MATIÈRES.

CHAPITRE VI.

Pages.